

Katarina Miklavčič^{1*}, Erik Mrevlje^{2*}, Leon Redek^{3*}, Gorazd Požlep⁴,
Alenka Spindler Vesel⁵, Jasmina Markovič Božič⁶

Fibromialgija

Fibromyalgia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fibromialgija, kronična bolečina, nociplastična bolečina

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo številne pridružene težave. Uvrščamo jo med nociplastično vrsto bolečine. Ocenjuje se, da ima fibromialgijo 2–8 % svetovnega prebivalstva. Ženske obolevajo trikrat pogostejše kot moški. Pojavi se lahko v vseh starostnih obdobjih, najpogostejše pa med 20. in 55. letom starosti. Jasnega vzročnega dejavnika ne poznamo, znani pa so nekateri dejavniki tveganja, med katerimi ima najpomembnejšo vlogo kronični stres. V zadnjih letih so patogenezo fibromialgije povezali z vnetnimi, imunskimi, nevrološki, endokrinimi, genetskimi in s psihosocialnimi dejavniki. Zunanji dejavniki tveganja so prekomerni telesni napor, okužbe, poškodbe vratne hrbtenice ali prsnega koša, dolgotrajen nočni hrup, opustitev kortikosteroidov in nekatere psihične motnje. Bolečina je najpogostejši simptom fibromialgije in je kronična, izrazita, različnih kakovosti (pekoča, ostra, krčevita) in razpršena na različne dele telesa. Od ostalih simptomov so značilni še utrujenost, nespečnost, jutranja okorelost, glavoboli, motnje spomina in koncentracije, težave s sečili in prebavili, alergijski pojavi in preobčutljivost ter anksioznost. Znano je, da pri fibromialgiji nastane čezmerna vzdraženost perifernega in centralnega živčevja. Zaradi znižanega bolečinskega praga se pojavita hiperalgezija in alodinija. Pri diagnostiki nam je v pomoč vprašalnik za paciente, ki je narejen na osnovi diagnostičnih meril Ameriškega združenja za revmatologijo iz leta 2016. Fibromialgija je potrjena, če je bolečina prisotna vsaj tri mesece v vsaj štirih od petih telesnih regij. V zadnjih letih so za diagnostiko fibromialgije razvili več pristopov, vključno z analizo genetskih, epigenetskih in seroloških bioloških označevalcev. Specifične terapije ni, zdravljenje je usmerjeno k lažšanju bolečine. Potreben je celostni pristop, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Katarina Miklavčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Erik Mrevlje, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; erik.mrevlje@gmail.com

³ Leon Redek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁶ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: fibromyalgia, chronic pain, nociplastic pain

Fibromyalgia is a chronic musculoskeletal pain syndrome characterised by widespread pain and a number of associated problems. It is classified as nociplastic pain. It is estimated that between two and eight percent of the world's population is affected by fibromyalgia. Women are affected three times as often as men. The disease can occur at any age but is most common between the ages of 20 and 55. A clear causal factor is not known, however, some risk factors are known, of which chronic stress plays the most important role. In recent years, the pathogenesis of fibromyalgia has been linked to inflammatory, immunological, neurological, endocrine, genetic, and psychosocial factors. External risk factors include excessive physical exertion, infection, injury to the cervical spine or thorax, prolonged nocturnal noise, discontinuation of corticosteroids and certain mental disorders. Pain is the most common symptom. It is chronic, sharp, of different qualities (burning, sharp, aching) and spreads to different parts of the body. Other symptoms include fatigue, insomnia, morning stiffness, headaches, memory and concentration problems, problems with the urinary tract and digestive system, allergic manifestations, hypersensitivity and anxiety. Fibromyalgia is known to cause excessive excitability of the peripheral and central nervous system. Hyperalgesia and allodynia occur due to the reduced pain threshold. A patient questionnaire based on the diagnostic criteria of the American Association of Rheumatology (ACR 2016) helps us with the diagnosis. Fibromyalgia is confirmed if the pain has been present for at least three months in at least four out of five body regions. In recent years, several approaches have been developed for the diagnosis of fibromyalgia, including the analysis of genetic, epigenetic, and serological biomarkers. There is no specific therapy. The treatment aims to relieve the pain. A personalised, holistic approach is required that includes pharmacological and non-pharmacological treatments.

UVOD

Fibromialgija je bila prvič opisana v 19. stoletju, o povezavi te bolezni s spremembami v osrednjem živčnem sistemu (OŽS) pa so začeli pisati v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja.

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo številne pridružene težave. Uvrščamo jo med nociplastično vrsto bolečine. Bolečina je najpogostejši simptom in je kronična, izrazita, različnih kakovosti (pekoča, ostra, krčevita) in razpršena na različne dele telesa. Spremljajoči simptomi so: togost mišic in sklepov, glavoboli, nespečnost, utrujenost, motnje razpoloženja, kognitivne motnje, anksioznost, depresija, alergije in pre-

občutljivost ter težave pri izvajanju običajnih dnevnih dejavnosti. Fibromialgijo povezujejo z določenimi stanji, kot so okužbe, sladkorna bolezen, revmatične bolezni ter psihiatrične ali nevrološke motnje (1, 2). Pri diagnostiki nam je v pomoč vprašalnik za paciente, ki je narejen na osnovi diagnostičnih meril Ameriškega združenja za revmatologijo iz leta 2016 (3). Napotitev k specialistom (revmatologu, nevrologu, endokrinologu, gastroenterologu, fiziatru, psihiatru, algologu) je potrebna, če je diagnostika zapletena ali gre za sekundarno fibromialgijo ob spremljajoči drugi bolezni (ob vnetni revmatski, sistemski vezivnotkivni in endokrinološki bolezni, okužbi, raku itd.) in ob zelo izraženih znakih depresije (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Ocenjuje se, da ima fibromialgijo 2-8 % svetovnega prebivalstva. Ženske obolevajo pogostejše kot moški, razmerje obolenosti ženske : moški je ocenjeno na 3 : 1 (2, 4), a se v literaturi pojavljajo različna razmerja, tudi do 9 : 1 v prid ženskam (5). Bolezen se lahko pojavi v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa med 20. in 55. letom starosti (3).

PATOFIZIOLOGIJA

Fibromialgija je kompleksna entiteta, ki se kaže z bolečino, utrujenostjo, motnjami spanja in številnimi drugimi simptomi, katerih točen patofiziološki vzrok še ni povsem pojasnjen. Patofiziološki mehanizmi fibromialgije ostajajo predmet številnih raziskav, razumevanje tega stanja pa predstavlja velik izziv. Fibromialgija je verjetno povezana z motnjami procesiranja bolečine v možganih, kar vodi v preobčutljivost na bolečino. V ospredju je moten monoaminergični prenos, kar vodi do povečanih ravni ekscitatornih živčnih prenašalcev, kot sta glutamat in snov P, ter zmanjšane ravni serotonina in norepinefrina v hrbtenjači. Opisujejo tudi motnjo uravnavanja dopamina in spremenjeno aktivnost endogenih opioidov.

Poleg OŽS, ki igra ključno vlogo pri procesiranju bolečine, so lahko za razvoj in poslabšanje simptomov odgovorne tudi spremembe na ravni perifernega živčnega sistema. Periferne nenormalnosti lahko prispevajo k povečanemu prenosu nociceptije v hrbtenjačo, kar vodi v centralno senzitivizacijo. Lahko se razvijejo simptomi, kot so kognitivne težave, kronična utrujenost, motnje spanja, razdražljivo črevo, intersticijski cistitis in motnje razpoloženja. Dodatni dejavniki, ki lahko prispevajo k razvoju fibromialgije in njenim kompleksnim simptomom, so nevroendokrini dejavniki, genetska predispozicija, oksidativni stres ter okoljske in psihosocialne spremembe. Razumevanje patofizioloških mehanizmov je ključno za razvoj učinkovitih terapevtskih

pristopov in boljše obvladovanje bolezni pri bolnikih s fibromialgijo (1, 4).

Fibromialgija naj bi bila pogostejša pri ženskah zaradi nihanja hormonov med menstrualnim ciklom, nosečnostjo ter menopavzo, višje pojavnosti anksioznosti in depresije ter spremenjenega vedenja v odzivu na bolečino (1, 4).

Okrepitev bolečine pri fibromialgiji

Periferni impulzi dosežejo OŽS prek mieliniziranih vlaken A δ in nemieliniziranih vlaken C. Vlakna A δ se v največji gostoti nahajajo v koži, najdemo pa jih tudi v tetivah in mišicah. Hitro reagirajo na termične in mehanske dražljaje z ostro, dobro lokalizirano, kratkotrajno bolečino. Vlakna C se nahajajo v perifernih živcih, mišicah in sklepih ter dražljaj prevajajo počasi in povzročijo topo, slabo lokalizirano, razpršeno bolečino. Raziskave o fibromialgiji nakazujejo vpletenost obeh vrst vlaken v periferno nevrogeno vnetje. Vlakna C namreč spodbujajo sproščanje provnetnih snovi, na katera se odzovejo vlakna A, kar imenujemo periferna senzitivizacija, ki prispeva k povečani reaktivnosti živčnih celic in ojačanemu odzivu na dražljaje (1, 7, 8).

Periferna in centralna senzitivizacija

Fibromialgijo uvrščamo med nociplastične bolečinske sindrome. To pomeni, da bolečina nastane zaradi spremenjene nociceptivne funkcije, kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino (9).

Čezmerna vzdražnost perifernega (periferna senzitivizacija) in centralnega (centralna senzitivizacija) živčevja se kaže ta v razširjenem prejetju bolečinskih signalov in spremenjenem doživljanju bolečine. To se klinično kaže z alodinijo (bolečino povzroči običajno neboleč dražljaj) in hiperalgezijo (povečana občutljivost na bolečinski dražljaj) (9). Čeprav je centralna senzitivizacija ključna, je pomembno razumevanje začetnega vzroka, tj. vztrajnega

nociceptivnega priliva, vključno s periferno senzitivizacijo. Senzitivizacija vključuje centralne, periferne in psihosocialne sestavine, kognitivno-čustvena senzitivizacija pa lahko povečuje dožemanje bolečine (1).

Nekatere klinične raziskave potrjujejo izboljšanje bolečine s terapijami, usmerjenimi v živčne prenašalce (1). Peroralna nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid antiinflammatory drugs*, NSAID) se pogosto uporabljajo pri zdravljenju bolečin pri fibromialgiji, čeprav so raziskave pokazale, da nimajo pričakovanega odziva (10).

Raziskave, ki temeljijo na funkcionalnem magnetnoresonančnem slikanju (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), razkrivajo spremembe v OŽS, vključno z večjo nevronske aktivacije v področjih obdelave bolečine in motenimi povezavami med različnimi predeli možganov. Izmerili so povišane ravni glutamata, pri čemer so opazili, da pregabalin zmanjšuje glutamatergično aktivnost v insuli ter funkcionalno povezanost med privzetim možganskim omrežjem (angl. *default mode network*, DMN) in insulo pri bolnikih s fibromialgijo. Velja poudariti, da je odziv na pregabalin odvisen od izhodiščnih parametrov (npr. od povezanosti med insulo in DMN). Torej ne gre za enovit odziv vseh bolnikov s fibromialgijo na pregabalin, kar je potrjeno v klinični praksi in kliničnih raziskavah učinkovitosti pregabalina za bolnike s fibromialgijo (11). Odzivi na antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA) so različni (12).

Periferne spremembe živcev vključujejo zmanjšano število epidermalnih živčnih vlaken in spremenjen prag za bolečino (1). Substanca P igra vlogo pri indukciji hipeiralgezije (13). Obstajajo nasprotujoče si ugotovitve glede ravni živčnega rastnega faktorja (1, 14).

Vnetje in imunost

Raziskave kažejo, da so za patofiziologijo fibromialgije odgovorni nevrogeni vnetni procesi v perifernih tkivih, hrbtnjači in

možganih. Sproščanje biološko aktivnih snovi, kot so kemokini in citokini, vodi v aktivacijo imunskega sistema, kar povzroča periferne in centralne simptome fibromialgije, vključno z oteklino, dizestezijo, s kognitivnimi spremembami in z utrujenostjo. Fiziološki mehanizmi, povezani s stresom in čustvi, igrajo ključno vlogo pri nevrogenem vnetju (1).

Pri nekaterih raziskavah je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki s fibromialgijo ter hujšo bolečino povišane ravni imunoglobulinov G proti satelitskim glia celicam. To nakazuje, da je vsaj v določeni meri v nastanek fibromialgije vključena tvorba protiteles, ki spreminjajo delovanje živčevja (15).

Raziskave so potrdile vpletenost vnetja s povečanimi vrednostmi cirkulirajočih vnetnih citokinov. V cerebrospinalni tekočini so izmerili zvišano koncentracijo interleukina-8 (IL-8), kar bi lahko bila posledica aktivacije celic glie. Raziskave so pokazale povečanje vrednosti interleukina-6 (IL-6), IL-8, interleukina-1 (IL-1) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), vendar brez jasne povezave s stopnjo simptomov. Imunske celice, kot so mastociti, monociti in nevtrofilci, se zdijo pomembni posredniki vnetnih procesov pri fibromialgiji. Maščobno tkivo lahko predstavlja dodaten vir citokinov in ima lahko vlogo pri nastanku bolečine (1, 16).

Genetski dejavniki

Genetski dejavniki lahko prispevajo k nastanku fibromialgije. Obstaja 50 % povezava med genetskimi variantami in razvojem kronične bolečine. Identificiranih je približno 100 genov, povezanih z bolečino, vključno s tistimi, ki kodirajo napetostno odvisne natrijeve kanalčke, beljakovine GABA-ergičnih poti, mu-opioidne receptorje, katehol-O-metiltransferazo in GTP ciklohidrolazo 1. Potrditev povezav je omejena zaradi majhnih vzorcev raziskav. Kljub temu raziskave na ravni genoma nakazujejo povečano tveganje za fibromialgijo pri

sorodnikov prve stopnje, kar podpira genetsko hipotezo.

Poleg genetske predispozicije so pomembni tudi okoljski dejavniki, kot so travma dojenčka in stres, saj vplivajo na razvoj fibromialgije preko epigenetskih sprememb (1, 17).

Endokrini dejavniki

Stres pomembno vpliva na simptome fibromialgije. To je posledica motenj v cirkadianem izločanju kortizola v osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Bolniki s fibromialgijo imajo lahko prisotno sekundarno adrenalno insuficienco. Raziskave s kortikoliberinom kažejo, da je višja raven stresa povezana s senzoričnimi in afektivnimi simptomi bolečine. Kortizol v slini močno povezuje s simptomi bolečine zgodaj zjutraj, kar poudarja spremembe v delovanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza pri ženskah s fibromialgijo. O povezavi te osi s fibromialgijo so si rezultati raziskav nasprotujoči (1, 18).

Os somatotropin/inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *growth hormone/insulin-like growth factor 1*, GH/IGF-1) kaže nižje ravni IGF-1 in zmanjšano izločanje somatotropina pri posameznikih s fibromialgijo, še posebej ponoči (19).

Omejena vloga estrogena v povezavi s fibromialgijo vključuje povišane koncentracije na G-protein vezanega estrogenskega receptorja (GPER), potencialnega diagnostičnega biološkega označevalca, ki pa ima še vedno nejasen patofiziološki mehanizem (1, 20).

Psihopatološki dejavniki in slab spanec

Pri fibromialgiji so pogoste sočasne psihiatrične bolezni, zlasti anksioznost in depresija. V posameznih populacijah lahko dosežejo 60 %. Prisotnost depresije je povezana s slabšim potekom bolezni, kar vodi v večjo resnost in trajanje bolečine ter povečano hiperalgezijo/alodinijo. Raziskave,

ki preučujejo povezavo med simptomi depresije in obdelavo bolečine, kažejo na povezavo z afektivnimi vidiki bolečine. Nekateri antidepresivi, kot so zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, so učinkoviti pri zdravljenju fibromialgije, kar podpira patogenetsko prekrivanje z depresivnimi motnjami. Stres je negativni napovedni dejavnik, ki modulira občutljivost za bolečino in sproži hiperalgezijo ali alodinijo preko sprememb v cirkadianem izločanju kortizola, ki sodeluje pri uravnavanju sproščanja provnetnih citokinov. Motnje spanja, ki so eden pomembnejših simptomov fibromialgije, kažejo na njihovo obojestransko povezavo z mišično-skeletno bolečino. Bolniki s fibromialgijo težje zaspijo, se pogosteje prebujajo in večkrat spijo preko dneva. Zaradi pomanjkanja spanja so posamezniki bolj dovzetni za okužbe, imajo povišan krvni tlak v mirovanju in povečano aktivnost avtonomnega živčnega sistema. Nespečnost lahko vodi k nastanku bolečine. Motnje spanja so lahko vzročni dejavnik pri fibromialgiji in vplivajo na nociceptivno občutljivost ter prispevajo k vnetnim procesom. Motnje v delovanju talamusa so vpletene v zmanjšanje frekvence vretenčnih valov med NREM (angl. *non rapid eye movement*) spanjem, kar vpliva na obnovitveno funkcijo spanja in povzroča simptome fibromialgije. Na bolečino, ki je povezana z motnjami spanja, vpliva več dejavnikov, npr. psihološki dejavniki in splošne zdravstvene značilnosti posameznikov (1, 21, 22).

DIAGNOSTIKA

Diagnozo fibromialgije postavimo takrat, ko bolnikovih simptomov ne uspemo povsem pojasniti s katero koli drugo boleznijo ali okvaro. Nanjo pomislimo pri bolniku, ki navaja razširjeno bolečinsko simptomatiko, ki traja že vsaj tri mesece, s kliničnim pregledom pa ne najdemo s tem povezanih odstopanj, prav tako pa odstopanj ne najdemo z laboratorijskimi preiskavami.

Diagnozo je mogoče potrditi na podlagi točkovnika Ameriškega revmatološkega združenja iz leta 2016, ki je sestavljen iz dveh delov: indeks razširjene bolečinske simptomatike (angl. *widespread pain index*, WPI) in lestvica resnosti simptomov (angl. *symptom severity scale*, SSS) (tabela 1) (1–4).

Serološki označevalci

Narejenih je bilo več raziskav za določitev specifičnih seroloških označevalcev. Ugotovitev, skupaj z genetskim testiranjem, so si pogosto nasprotujoče in do danes še ni potrjen noben dovolj zanesljiv test, saj nobeden od označevalcev ni dovolj specifičen za klinično uporabo (tabela 2) (1).

ZDRAVLJENJE

Značilnost fibromialgije je huda bolečina v globokih tkivih, ki ni natančno lokalizirana in je slabo odzivna na analgetično terapijo. Ker patofiziologija bolezni ni natančno znana, tudi ni jasnih prijemališč za farmakološko zdravljenje. Zdravljenje je zato v prvi vrsti usmerjeno v lajšanje glavnih simptomov (bolečina, nespčnost, utrujenost, kognitivne motnje). Bolnike je treba seznaniti z naravo bolezni. K zdravljenju pristopimo z osebnim in celostnim pristopom, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja (1, 2, 4).

Farmakološko zdravljenje

Antidepresivi in antiepileptiki

Priporoča se uvedba tricikličnih antidepresivov (TCA) (amitriptilin) pred spanjem. Odmerek je sprva 10 mg in se postopoma zvišuje do 25 mg zvečer, višji odmerki niso pokazali želenih učinkov. TCA izboljšajo spanje, zmanjšajo bolečine, imajo pa tudi številne neželene učinke, kot so omotičnost, suha usta, zaprtje, zmedenost, vznemirjenost in drugo (23). Izbor ostalih zdravil je odvisen predvsem od prevladujoče simptomatike. Pri utrujenosti se priporočajo zaviralci presinaptičnega privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), na

začetku 30 mg dnevno, kasneje lahko odmerek povečamo do 60 mg dnevno. Pri prevladujoči neprespanosti se priporoča uvedba antiepileptika (pregabalin) v odmerku 25–50 mg pred spanjem, ki ga lahko zvišamo vse do 300 ali 450 mg dnevno. Po novejših smernicah lahko zdravimo s tramadolom v kombinaciji s paracetamolom (4, 23).

Naltrekson

Naltrekson je zdravilo za zdravljenje zasvojenosti z alkoholom, pri čemer se običajni dnevni odmerki gibljejo med 50 in 100 mg. Deluje kot antagonist toličnih receptorjev 4 (angl. *toll-like receptor 4*, TLR4) mikroglije. Ob vzbujenju mikroglija izloča vnetne dejavnike, ki lahko povzročijo slabost, večjo občutljivost na bolečino, motnje spanja, spremembe kognicije, motnje razpoloženja in splošno nelagodje. Pri nizkih odmerkih naltrekson kaže analgetično in sistemsko protivnetno delovanje. Domneva se, da nizki odmerki naltreksona delujejo na vsaj dva načina: izboljšajo endogeno delovanje endorfinov in z zaviranjem vzbujenja mikroglije delujejo nevroprotektivno in protivnetno (24).

Po nekaterih raziskavah naltrekson kaže določeno učinkovitost pri zdravljenju fibromialgije, niso pa še točno določeni odmerki, pogostost in trajanje zdravljenja. Verjetno bi bil dnevni odmerek naltreksona 4,5 mg najprimernejši za zdravljenje fibromialgije (24). Rezultati zadnje randomizirane dvojno slepe raziskave na 99 bolnicah pa zaključujejo, da naltrekson pri 12-tedenskem zdravljenju z nizkimi odmerki ne daje boljših rezultatov od placeba, lahko pa bi izboljšal težave s spominom, ki so povezane s fibromialgijo (25).

Antioksidanti in dieta

Pri ljudeh s fibromialgijo nastane več škodljivih prostih radikalov kot pri zdravih posameznikih, kar ob nezadostni antioksidantni sposobnosti vodi v oksidativni stres (26). OŽS vsebuje visoke ravni lipidov, zato

Tabela 1. Diagnostična merila za fibromialgijo (4). WPI – indeks razširjene bolečinske simptomatike (angl. *widespread pain index*), SSS – lestvica resnosti simptomov (angl. *symptom severity scale*).

Pogoji za doseganje diagnostičnih meril	Podrobnejši opis točkovnika
1. WPI ≥ 7 in SSS ≥ 5 ali WPI 4–6 in SSS ≥ 9	WPI: bolnik obkroži število predelov, kjer je občutil bolečino v zadnjem tednu: • leva zgornja regija (regija 1): čeljust, ramenski obroč, nadlaht, podlaht, • desna zgornja regija (regija 2): čeljust, ramenski obroč, nadlaht, podlaht, • leva spodnja regija (regija 3): kolk, stegno, golen, • desna spodnja regija (regija 4): kolk, stegno, golen in • aksialna regija (regija 5): vrat, torakalna hrbtenica, ledvena hrbtenica, prsni koš, trebuh. Možen rezultat je od 0 do 19. SSS: bolnik za vsakega od naštetih treh simptomov označi stopnjo resnosti od 0 do 3: • utrujenost, • občutek nenaspanosti in • kognitivne motnje (motnje spomina). Možen rezultat je od 0 do 9. Vsota točk SSS je vsota jakosti treh simptomov (utrujenost, občutek nenaspanosti, kognitivne motnje) (0–9) ter vsota prisotnosti naslednjih simptomov v zadnjih šestih mesecih (0–3): • glavobol, • bolečina ali krči v spodnjem udu in • depresija. Končna vsota SSS je 0–12.
2. Prisotnost bolečinske simptomatike v vsaj štirih od petih regij.	Štirje zgoraj naštetih kvadranti in hrbtenica. Iz ocene je izvzeta bolečina v čeljustih, prsnem košu ali trebuhu.
3. Bolečinska simptomatika je prisotna vsaj tri mesece.	
4. Postavitev diagnoze ne glede na že obstoječe bolezni in ni izključujoča za druge bolezni.	Diagnozo fibromialgije lahko postavimo ne glede na že obstoječe bolnikove bolezni, hkrati pa postavitev diagnoze fibromialgije ne izključuje možne prisotnosti druge patologije.

Tabela 2. Krvni biološki označevalci za diagnozo fibromialgije (1). SS-A/Ro – s Sjögrenovim sindromom povezan antigen A oz. Ro (angl. *Sjögren's-syndrome-related antigen A*), SS-B/La – s Sjögrenovim sindromom povezan antigen B oz. La (angl. *Sjögren's-syndrome-related antigen B*), ANA – protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. *antinuclear antibodies*), RF – revmatoidni faktor, SP-1 – protein slinavke 1 (angl. *salivary gland protein 1*), CA6 – karbonska anhidraza VI (angl. *carbonic anhydrase VI*), PSP – sekretorni protein parotidne žleze (angl. *parotid secretory protein*), BDNF – možganski nevrotrofični faktor (angl. *brain-derived neurotrophic factor*).

Klasična protitelesa (anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-ANA, anti-RF)	Glutamat
Specifična protitelesa (anti-SP-1, anti-CA6, anti-PSP)	Vnetni citokini
Nevropeptidi	Proteomska analiza
BDNF	Metabolična analiza

je še posebej dovzeten za poškodbe, ki jih povzročajo prosti radikali. Zdravljenje z antioksidanti, vitamini, antidepresivi in s strukturnimi analogi γ -aminomaslene kisline omili simptome fibromialgije (27). Podobne učinke so pokazala nekatera eterična olja, rastlinski izvlečki, monoterpeni, seskviterpeni in alkaloidi (1).

Melatonin

Pri živalih s fibromialgijo melatonin izboljša vedenjske motnje, zmanjša oksidativni stres, infiltracijo mastocitov in aktivacijo mikroglije (28). Kombinacija amitriptilina in melatonina je pokazala še boljše rezultate. Enako je do izboljšanja prišlo tudi ob kombinaciji melatonina (3 ali 5 mg/dan) s fluoksetinom (20 mg/dan) (1).

Koencim Q10

Pri ženskah s fibromialgijo je zdravljenje s koencimom Q10 vplivalo na klinične simptome, krvne mononuklearne celice in kazalnike mitohondrijskega ter oksidativnega stresa. Največji vpliv je bil opažen pri zmanjšanju glavobola. Ena od raziskav je pokazala, da je posebej učinkovit za bolečino pri pacientih, ki so zdravljeni s pregabalinom (29).

Vitamina D in E

Dokazano je, da ženske s fibromialgijo vnašajo manj vitaminov v primerjavi z zdravimi ženskami. Ugotovljena je bila predvsem povezava med fibromialgijo in pomanjkanjem vitamina D. Vitamin E pa se zdi najbolj povezan s kakovostjo življenja in z zmanjšanim občutkom za bolečino (23, 30). Manjše raziskave so nakazale tudi na možnost obstoja povezave med pomanjkanjem vitamina B1 in B12 ter fibromialgijo (23, 31, 32).

Palmitoiletanolamid

Palmitoiletanolamid je pomemben protivnetni, analgetični in nevroprotektivni posrednik v centralnem in perifernem živčevju. Zaradi svojih protivnetnih in protibolečnih

skih učinkov predstavlja možnost za zdravljenje preko zmanjšanja aktivacije mastocitov (1).

Nefarmakološko zdravljenje

Življenjski slog

Bolniki lahko sami veliko pripomorejo k izboljšanju simptomov fibromialgije z urejanjem življenjskega sloga. Priporočila se izvajanje sprostitvenih tehnik, kot so joga, pilates, qigong, taj čí, in ustaljena spalna rutina. Telesna vadba je izmed vseh nefarmakoloških ukrepov najbolj priporočljiva, saj izboljša tako telesno funkcionalnost kot tudi bolečinsko simptomatiko. Priporočajo se aerobne dejavnosti (hitra hoja, plavanje, vodna aerobika, kolesarjenje) in vaje za moč. Začeti je treba s 15-minutno vadbo vsak drugi ali tretji dan, intenzivnost se nato stopnjuje počasi.

Med ostalimi nefarmakološkimi ukrepi so se uveljavile še kognitivno-vedenjska terapija, vodna terapija, meditativne vaje in akupunktura (1, 2, 4).

Suho iglanje in akupunktura

Glede na trenutno literaturo velja, da suho iglanje zmanjšuje bolečine kot oblika dopolnilne terapije. Na splošno je suho iglanje dokazano učinkovito pri lajšanju bolečine, izboljšanju telesne sposobnosti in kakovosti življenja do šest tednov po zdravljenju. Prav tako velja, da je akupunktura učinkovita in varen način zdravljenja v kombinaciji z drugimi načini (zdravila, dieta ali telesna vadba). Akupunktura kot dopolnilno zdravljenje dokazano zmanjša uporabo analgetikov, pri njeni učinkovitosti pa še vedno obstajajo dokazi o pomembni vlogi placeba (33, 34).

ZAKLJUČKI

Fibromialgija je kronični bolečinski mišično-skeletni sindrom, za katerega je značilna razpršena bolečina, ki jo spremljajo glavobol, togost sklepov, utrujenost, motnje spanja in koncentracije ter anksioznost.

Uvrščamo jo med nociplastične bolečinske sindrome, ker bolečina nastane zaradi spremenjene nociceptivne funkcije, kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino.

Patogeneza fibromialgije ni dobro poznana, diagnoza pa temelji le na kliničnih znakih. Oksidativni stres, disfunkcija mitohondrijev in pomanjkanje vitaminov predstavljajo morebitne zanimive teme in

možnosti za nadaljnje raziskave. Čeprav so pri fibromialgiji povišani določeni biološki označevalci, pa specifičnih seroloških označevalcev in kliničnih testov za diagnostiko te bolezni še nimamo. Specifične terapije ni, zdravljenje je usmerjeno predvsem k lažšanju bolečine. Potreben je osebni celostni pristop, ki vključuje farmakološke in nefarmakološke načine zdravljenja. Raziskave o fibromialgiji so pomembne zaradi vpliva na kakovost življenja bolnikov.

LITERATURA

1. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3891. doi: 10.3390/ijms22083891
2. Fibromialgija – Društvo za fibromialgijo [internet]. [citirano 2024 Mar 21]. Dosegljivo na: <https://društvo-fm.si/fibromialgija/>
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46 (3): 319–29. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
4. Košnik M, Štajer D, Jug B. INTERNA medicina, 6. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko Zdravniško Društvo, Založba Buča; 2022
5. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, et al. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203755. doi: 10.1371/journal.pone.0203755
6. Mezhev V, Guymer E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern Med J.* 2021; 51 (12): 1990–8. doi: 10.1111/imj.15430
7. Serra J, Collado A, Solà R, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 196–208. doi: 10.1002/ana.24065
8. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain J Neurol.* 2013; 136 (Pt 6): 1857–67. doi: 10.1093/brain/awt053
9. International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [citirano 2024 Mar 21]. International Association for the Study of Pain | IASP. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/>
10. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD012332. doi: 10.1002/14651858.CD012332.pub2
11. Miglioni F, Maffulli N, Knobe M, et al. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: A Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 12148. doi: 10.1038/s41598-022-16146-x
12. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain.* 2005; 6 (5): 323–32. doi: 10.1016/j.jpain.2005.01.357
13. Lin CC, Chen WN, Chen CJ, et al. An antinociceptive role for substance P in acid-induced chronic muscle pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109 (2): E76–83. doi: 10.1073/pnas.1108903108

14. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999; 26 (7): 1564–9.
15. Krock E, Morado-Urbina CE, Menezes J, et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain*. 2023; 164 (8): 1828–40. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002881
16. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol*. 2016; 290: 22–5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.011
17. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019; 15: 1744806918819944. doi: 10.1177/1744806918819944
18. Gruber LM, Nanda S, Nippoldt T, et al. Secondary adrenal insufficiency and growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *J Pain Res*. 2021; 14: 1323–9. doi: 10.2147/JPR.S302291
19. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, et al. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997; 24 (7): 1384–9.
20. Koca T, Koçyiğit B, Seyithanoğlu M, et al. The importance of G-protein coupled estrogen receptor in patients with fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2019; 34 (4): 419–25. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7236
21. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, et al. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (7): 961. doi: 10.1002/art.23828
22. The frequency of psychiatric disorder co-morbidities in patients with fibromyalgia: A cross-sectional study in Iran - Sadr - 2023 - Nursing Open - Wiley Online Library [internet]. [citirano 2024 Mar 21]. dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nop2.1731>
23. García Rodríguez DF, Abud Mendoza C. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin*. 2020; 16 (3): 191–4. doi: 10.1016/j.reuma.2020.02.003
24. Yang J, Shin KM, Do A, et al. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in patients with fibromyalgia: A systematic review. *J Pain Res*. 2023; 16: 1017–23. doi: 10.2147/JPR.S395457
25. Due Bruun K, Christensen R, Amris K, et al. Naltrexone 6 mg once daily versus placebo in women with fibromyalgia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024; 6 (1): e31–9. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00278-3
26. Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: An oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005; 25 (3): 188–90. doi: 10.1007/s00296-003-0427-8
27. Miranda-Díaz AG, Quetzalcóatl Rodríguez-Lara S, Miranda-Díaz AG, et al. The role of oxidants/antioxidants, mitochondrial dysfunction, and autophagy in fibromyalgia. *Discussions of unusual topics in fibromyalgia*, Intech. 2017. doi: 10.5772/intechopen.70695.
28. Fusco R, Siracusa R, D'Amico R, et al. Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: An evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation. *Antioxidants*. 2019; 8 (12): 628. doi: 10.3390/antiox8120628
29. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res*. 2019; 53 (8): 901–9. doi: 10.1080/10715762.2019.1645955
30. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, et al. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176631. doi: 10.1371/journal.pone.0176631
31. Costantini A, Pala MI, Tundo S, et al. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013: bcr2013009019. doi: 10.1136/bcr-2013-009019
32. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124648. doi: 10.1371/journal.pone.0124648
33. Valera-Calero JA, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ, et al. Efficacy of dry needling and acupuncture in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (16): 9904. doi: 10.3390/ijerph19169904
34. Castro Sánchez AM, García López H, Fernández Sánchez M, et al. Improvement in clinical outcomes after dry needling versus myofascial release on pain pressure thresholds, quality of life, fatigue, pain intensity, quality of sleep, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia syndrome. *Disabil Rehabil*. 2019; 41 (19): 2235–46. doi: 10.1080/09638288.2018.1461259