

Fibromijalgija i sindrom kroničnog umora - diferencijalna dijagnoza i strategija ranog prepoznavanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Rumora, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:506723>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Mario Rumora

**FIBROMIJALGIJA I SINDROM KRONIČNOG UMORA - DIFERENCIJALNA
DIJANOZA I STRATEGIJA RANOG PREPOZNAVANJA U PRIMARNOJ
ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

Diplomski rad

Rijeka 2024.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	1
3. Pregled literature na zadanu temu	2
3.1 Epidemiologija.....	2
3.2 Etiologija.....	2
3.3 Kliničke manifestacije	4
3.4 Rizični faktori.....	6
3.5 Dijagnoza	7
3.6 Diferencijalna dijagnoza.....	11
3.7 Liječenje	13
4. Rasprava	19
5. Zaključci	20
6. Sažetak.....	22
7. Summary.....	23
8. Literatura.....	24
9. Životopis	32

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Diminić-Lisica, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ na Katedri za obiteljsku medicinu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Branislava Popović, dr. med.

2. izv. prof. dr. sc. Tatjana Čulina, dr. med.

3. nasl. doc. dr. sc. Nives Radošević Quadranti, dr. med.

Rad sadrži 32 stranice, 4 tablice i 70 literaturnih navoda.

Posveta

Rad posvećujem svojoj majci Snježani bez koje do ovog rada vjerojatno nikada ne bismo došli. Njezina potpora i vodstvo su od prvog dana bili temelj svega što je uslijedilo. Iako nažalost ne može svjedočiti ovom radu i svim stvarima koje dolaze njezin trag će zauvijek postojati.

Popis skraćenica i akronima

ME/CFS- eng. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

FM- eng. Fibromyalgia

COVID-19- eng. Covid Virus Disease 19

EBV- eng. Epstein Barr Virus

Sars-Cov-2- eng. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

HHV– Humani herpes virus

ACR- eng. American College of Rheumatology

AAPT- eng. ACTION-APS Pain Taxonomy

ACTION- eng. Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks

WPI- eng. Widespread Pain Index

SSS- eng. Symptom Severity Score

CDC- eng. Centers for Disease Control and Prevention

ANA- eng. Anti-nuclear Antibody

NICE- eng. National Institute for Health and Care Excellence

CRP- C-reaktivni protein

NSAID- eng. Non-steroidal anti-inflammatory drugs

IOM- eng. Institute of Medicine

FDA- eng. Food and Drug Administration

SNRI- Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

KBT- Kognitivno bihevioralna terapija

KAM- Komplementarna i alternativna medicina

1. Uvod

Mijalgični encefalomijelitis/sindrom kroničnog umora (ME/CFS) i fibromijalgija (FM) su medicinski neobjašnjene bolesti koje se većinski javljaju u žena, a karakterizirane su umorom, to jest široko prisutnom boli u tijelu. Obje bolesti često koegzistiraju i nalaze se na istom spektru te će biti zajedno obrađene (1). Etiologija oba sindroma je nepoznata, a patofiziologija nepouzdana. Usprkos tome što bol zahvaća mišiće, ligamente i tetive, ne postoje znakovi upale u tkivima. Iako postoje objektivni nalazi zahvaćanja autonomnog živčanog sustava, imunološkog sustava te metabolizma energije, ti zaključci nas još uvijek nisu doveli do jasnog razumijevanja patofiziologije ili dijagnostičkog testa zadovoljavajuće osjetljivosti i specifičnosti. Bolesti su dugo poznate, ali i kontroverzne zbog nedostatka objektivnih testova i dijagnostičkih metoda (2,3,4). Pacijenti se često obraćaju liječniku obiteljske medicine zbog simptoma povezanih s boli i/ili umorom. Ta brojka se ovisno o istraživanju kreće od 10-20% pregleda, a boljom analizom dolazimo do zaključka da čak 1 u 20 pacijenata zadovoljava kriterije FM (5, 6, 7). Važno je i napomenuti da je prosječno vrijeme do postavljanja dijagnoze FM dvije godine u kojima pacijent u prosjeku posjeti 3.7 liječnika (8).

2. Svrha rada

Svrha rada je pružiti sveobuhvatan pogled na kliničke sindrome mijalgičnog encefalitisa/sindroma kroničnog umora i fibromijalgije iz perspektive primarne zdravstvene zaštite, pregledati literaturu te pružiti uvid u etiologiju nastanka bolesti, najnovije kriterije za dijagnostiku i smjernice u liječenju ovih zahtjevnih bolesti.

Cilj je da nakon čitanja rada liječnik ima bolje razumijevanje kako postaviti dijagnozu te voditi pacijenta kroz proces liječenja.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1 Epidemiologija

U sistemskom preglednom radu i meta-analizi prevalencije ME/CFS-a koja je obradila radove objavljene od 1980. do 2018. godine na uzorku od 1 085 976 pacijenata, prevalencija je bila $1.40 \pm 1.57\%$. Bolest je bila 1.5 do 2 puta češća u žena nego u muškaraca (9). U jednoj studiji na tisuću pacijenata u klinici primarne zdravstvene zaštite 8.5% pacijenata je opisalo iscrpljujući umor u trajanju većem od 6 mjeseci bez očitog uzroka, ali samo 15% tih pacijenata je zadovoljilo kriterije ME/CFS-a (13). Kako bolest može biti izazvana virusnim infekcijama, u novije post COVID-19 pandemijsko vrijeme došlo je do dramatičnog porasta post infektivnih sindroma te je dokazano da COVID-19 infekcija može potaknuti nastanak ME/CFS-a u određenoj populaciji pacijenata, a dolazi i do porasta broja ljudi zahvaćenih ovom bolesti. Otprilike polovica pacijenata koji su se prezentirali sa srednjom do teškom razinom umora je ispunjavalo kriterije kanadskog konsenzusa (14) za dijagnozu ME/CFS-a te je većina imala simptome dulje od 18 mjeseci nakon preboljenja COVID-a. Prije pandemije je broj u Europi bio procijenjen na oko tri milijuna ljudi, no taj broj je sada značajno veći (10). FM ima prevalenciju u Sjedinjenim Američkim Državama od 6.4% (7.7% u žena, 4.9% u muškaraca) dok istraživanja u Europi i Južnoj Americi daju podatke od 3.3% do 8.3% (11,12). Brojke variraju od istraživanja do istraživanja zbog nedovoljno razjašnjenih i prihvaćenih dijagnostičkih kriterija, ali konsenzus je da su bolesti učestale te da su značajno češće u žena. Veliki broj ljudi još uvijek nije dijagnosticiran.

3.2 Etiologija

Etiologija ovih dvaju sindroma je kontroverzna, komplicirana te nepotpuno razjašnjena. Postoje razne teorije koje govore o infektološkoj podlozi, autoimunoj regulaciji te genetičkim

predispozicijama. Niti jedan od njih se ne može zasebno istaknuti jer je riječ o kompleksnoj međuigri raznih čimbenika.

U slučaju FM glavni simptom je bol te se ona smatra poremećajem regulacije boli i svrstava se pod centralnu senzitivizaciju (15). Iako su neke studije pokazale genetsku predispoziciju za FM, još uvijek nije identificiran gen uzročnik (16). Pacijenti percipiraju podražaje kao bolne na nižim razinama stimulacije u usporedbi sa zdravim pacijentima (17). Dokazan je poremećaj endogene inhibicije boli te promjene u ekscitaciji antinociceptivnih regija u mozgu (18,19).

ME/CFS je povezan s infekcijama virusima Epstein Barr Virus (EBV), SARS-CoV-2, HHV te Parvovirusom B19. Iako nijedan nije dokazan kao direktan uzročnik, povezanost je neupitna. Nekoliko istraživanja je pokazalo veću učestalost ME/CFS-a nakon razvoja infektivne mononukleoze ili primarne infekcije EBV-om bez razvoja infektivne mononukleoze (20,21). Većina istraživanja su pronašla povećanu koncentraciju antitijela na EBV antigen u pacijentima s ME/CFS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. No, to ne dokazuje uzročno posljedičnu vezu. Jedno od mogućih objašnjenja jest da su više razine antitijela epifenomen koji prikazuje blagu disfunkciju imunološkog sustava. Čak 45.2% ljudi koji razviju sindrom dugog COVID-a imaju i ME/CFS (22).

Nekoliko metaboličkih abnormalnosti je opisano u ME/CFS-u, ali njihova uzročna uloga je nejasna. Neki od tih poremećaja su sljedeći: abnormalnosti u serotoninergičnoj aktivnosti centralnog živčanog sustava (23), povećane razine inzulinu sličnog faktora rasta (24), smanjene serumske razine kortizola i hiposekrecija kortikotropnog oslobađajućeg hormona (25), abnormalnosti u putevima pretvorbe šećera, amino kiselina i lipida u energiju (26,27) te hipometaboličko stanje (28).

Jedno istraživanje sugerira da bi neuralno posredovana hipotenzija mogla igrati važnu ulogu u simptomima ME/CFS-a. U ovom istraživanju 23 ispitanika su podvrgnuta tilt-table testiranju,

od kojih su 22 su imala abnormalni nalaz u odnosu na 4 od 14 iz kontrolne skupine (29). Ispitanici s pozitivnim nalazom su zatim liječeni fludrokortizonom, atenololom te diizopiramidom te su skoro svi nakon liječenja imali kompletno ili djelomično povlačenje simptoma. Provedeno je još jedno istraživanje na uzorku od 600 ispitanika s CFS-om, 77% njih je imalo abnormalan tilt-table nalaz (30). Treba imati na umu da ova istraživanja nisu kontrolirana placebo skupinom, randomizirana niti slijepa. U istraživanju s 21 parom monozigotnih blizanaca u kojima je jedan par imao CFS, a drugi nije, abnormalni tilt-table nalaz je pronađen u 19% onih s i bez bolesti (31). Nadalje, u slijepom istraživanju s 20 ispitanika koji boluju od CFS-a te su podvrgnuti liječenju fludrokortizonom donesen je zaključak da liječenje nakon 6 tjedana nije donijelo nikakvu promjenu u odnosu na placebo skupinu (32). Samim time uloga neuralno posredovane hipotenzije ostaje nejasna.

Istražuje se i povezanost depresije s CFS-om. Mnogi pacijenti koji boluju od CFS-a imaju i kriterije koji zadovoljavaju dijagnozu depresije. Prevladavajući stav je da je CFS prethodio i uzrokovao depresiju, a ne obrnuto, iako postoji mogućnost i obrnutog redoslijeda. Potrebna su daljnja istraživanja. Svakako je potrebno agresivno liječiti depresiju kako bi se pacijent mogao bolje nositi s CFS-om.

3.3 Kliničke manifestacije

FM je karakterizirana raširenom boli po tijelu koju prate i ostali simptomi poput umora, poremećaja sna te psihički poremećaji. Fizikalnim pregledom utvrđuje se bolnost u raznim područjima dok su laboratorijski parametri u odsutnosti drugih bolesti unutar referentnih vrijednosti. Potrebno je imati na umu i druge bolesti koje su učestalije uz FM te imaju preklapajuće simptome poput sindroma iritabilnog kolona, tenzijskih glavobolja, artritisa, depresija te ostalih stanja (2, 3).

Osnovni simptomi koji prate FM su generalizirana bol, umor i poremećaji spavanja koji su prisutni barem tri mjeseca te nisu objašnjeni drugim stanjem.

Glavna pritužba pacijenata koji boluju od FM je raširena obostrana bol koja uključuje gornji i donji dio tijela. Nerijetko simptomi počinju lokalizirani u području vrata i ramena. Pacijenti bol opisuju uglavnom kao mišićnu iako neki ju opisuju i poput zglobne (33).

Drugi glavni simptom jest umor koji je uglavnom prisutan nakon buđenja te također u ranijem popodnevju. Aktivnosti potiču umor i bolnost, ali neaktivnost također može pogoršati simptomatologiju. Zna doći i do jutarnje ukočenosti i poteškoća sa spavanjem zbog lakog sna i čestih buđenja. Ujutro se bude umorni iako su spavali preko 8 sati.

Kognitivni problemi su gotovo univerzalni kod pacijenata koji boluju od FM. Iako se više govori o boli i umoru kao simptomima, pacijenti vrlo visoko svrstavaju problem kognicije u vidu učinka bolesti na njihove živote. U usporedbi s pacijentima s ostalim reumatološkim stanjima, kognitivni problemi su 2.5 puta češći u FM te 76.4–82.5 % pacijenata u reumatološkoj ambulanti prijavljuje kognitivne poteškoće, a više od 50% govori o mentalnoj zbunjenosti. Problemi s koncentracijom su prijavljeni u 95% slučajeva, a problemi s pamćenjem u 93%. U jednom internetskom upitniku na 2 596 ispitanika s FM, zaboravnost i problemi s koncentracijom su označeni kao poprilično česti problemi te su bili odabrani kao peti najteži simptom. S druge strane liječnici taj simptom svrstavaju tek na deseto mjesto po važnosti. U literaturi se koristi izraz “fibrofog” koji označava trijadu simptoma: smanjena mogućnost koncentracije, smanjena mogućnost kratkoročnog pamećenja te nemogućnost obavljanja više zadataka istovremeno (“multitasking”) (34).

U ME/CFS nailazimo na brzu (ali ne nužno) pojavu umora kojoj često prethodi infekcija poput infektivne mononukleoze ili COVID-19. Umor je često povezan i sa simptomima. Pacijenti u pravilu prethodno nisu imali nikakve kronične bolesti ili stanja koja bi objasnila novonastalo

stanje umora. Pri pregledu pacijenti navode osjećaj kao da imaju temperaturu, iako objektivno nemaju, mogu imati bolove u zglobovima, iako nemaju objektivne znake artritisa, mišićni zamor je brz, ali je bolnost mišića odsutna. Mogući su i otečeni i bolni limfni čvorovi, no biopsijama se prikazuje samo reaktivna hiperplazija. Najčešća lokalizacija su cervikalni limfni čvorovi, a mogu biti zahvaćeni i aksilarni.

Preklapanje između simptoma ovih dvaju bolesti je očito te čak 70% pacijenata koji boluju od FM zadovoljavaju kriterije ME/CFS-a. (35,36).

3.4 Rizični faktori

Faktori na koje ne možemo utjecati uključuju ženski spol, genetsko naslijeđe i prisutnost drugih bolnih poremećaja. Istraživanja su pokazala nasljednost kroničnog bolnog poremećaja u oko 50% slučajeva. Kao što je već spomenuto, FM ima otprilike učestalost 2:1 u korist žena u općoj populaciji, no omjer raste od 6 do 9:1 u kliničkim populacijama. Povijest prethodnih bolnih poremećaja je snažno povezana s razvojem FM, pokazalo se da 20 do 30% pacijenata koji boluju od autoimunih poremećaja poput reumatoidnog artritisa ili sistemskog eritemskog lupusa boluju i od FM. Kod pacijenata s upalnim artritisom nastanak FM-a u prvoj godini je bio 6.8 na 100, a 3.6 na 100 u narednim godinama. Simptomi mentalnih poremećaja te jačine bolnosti (ali ne i vrijednosti sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina) su pokazali povezanost s razvojem FM-a. Dokazana je i povezanost sa sindromima poput sindroma iritabilnog crijeva, kronične boli u leđima ili temporomandibularnih poremećaja. Što se tiče rizičnih čimbenika na koje možemo utjecati, to su poremećaji spavanja, fizička aktivnost te debljina. U jednom norveškom istraživanju pokazalo se da insomnija dvostruko povećava rizik nastanka FM-a dok su visoke razine fizičke aktivnosti protektivne. Žene koje su pretile imaju 60 do 70% veću šansu za razvoj FM-a (37). Kod ME/CFS-a glavni rizični faktor jest povijest

čestih infektivnih bolesti, (38) iako je u jednom sistemskom pregledu nekoliko radova zaključeno da definitivni rizični faktori ne postoje (39).

3.5 Dijagnoza

FM je bolest s posebnim kliničkim karakteristikama te je stoga povoljna za dijagnozu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Brza dijagnoza je važna stavka uspješnog liječenja. Dokazano je da je dijagnoza FM povezana s povećanim zadovoljstvom pacijenata te smanjenjem bespotrebne upotrebe dijagnostičkih pretraga i samim time smanjenjem troškova zdravstvenog sustava u odnosu na pacijente kojima nije postavljena dijagnoza (6).

Postoje tri predložena dijagnostička kriterija: 1990 American College of Rheumatology (ACR) Criteria, 2010 ACR Criteria te AAPT (ACTION-APS Pain Taxonomy) kriterij. Tablica 1 Prikazuje razlike između prva dva.

Tablica 1: Usporedba dijagnostičkih kriterija

Kriterij	2010/2011 American College of Rheumatology Criteria sa preporučenim promjenama iz 2016.	ACTION- American Pain Society Pain Taxonomy Initiative
Osnovni kriterij		
Duljina trajanja simptoma	≥ 3 mjeseca na sličnoj razini	≥ 3 mjeseca za bol na više mjesta i umor/san
Lokacija boli	Generalizirana bol: ≥ 4 od 5 regija tijela (gornja lijeva, gornja desna, donja lijeva, donja desna i aksijalna)	Bol na više mjesta: ≥ 6 od 9 regija tijela (glava, lijeva ruka, desna ruka, prsa, abdomen, gornja leđa, donja leđa/stražnjica, lijeva noga, desna noga)
Fibromijalgija scale score	WPI score ≥ 7 i SSS ≥ 5 ili WPI score 4-6 i SSS ≥ 9	Nije primjenjivo
Umor/spavanje	Nije primjenjivo	Umjereni do teški problemi sa spavanjem ili umorom
Dodatni kriterij/komentari	Dijagnoza fibromijalgije je opravdana neovisno o drugim dijagnozama	Dodatne karakteristike koje nisu potrebne, ali podupiru dijagnozu uključuju: osjetljivost, kognitivni problemi, muskuloskeletna ukočenost, okolišna preosjetljivost te razdražljivost

ACTION- Analgesic, Anesthetic and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks, SSS- Symptom Severity Score, WPI- Widespread Pain Index

Prilagođeno prema: Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020 Mar 3;172(5):ITC33-ITC48.

Prvi ACR-ovi kriteriji iz 1990. godine nisu bili namijenjeni korištenju u kliničkoj praksi, već istraživačkoj klasifikaciji (specifičnost im je oko 85%). Iako su često bili citirani, nisu bili široko korišteni među liječnicima primarne zdravstvene zaštite, moguće zbog njihovog oslanjanja na bolne točke te izostanku uzimanja u obzir ostalih simptoma.

Glavna ograničenja tih kriterija su bila ta što liječnici nisu znali kako pregledavati bolna područja, krivo su izvodili pregled ili ga nisu izvodili, zatim su neki simptomi s vremenom postali očiti dijelovi bolesti, a nisu bili uključeni u kriteriji te naposljetku kriteriji su bili toliko strogi da nisu dopuštali prostor za različitosti unutar dijagnosticirane skupine, što je znalo i rezultirati time da ukoliko se pacijentu simptomi poboljšaju, on prestaje zadovoljavati same kriterije.

Revidirani kriteriji iz 2010. godine nisu zamišljeni kao zamjena kriterija iz 1990. godine nego kao alternativa u postavljanju dijagnoze. Pošto ne zahtijevaju pregled svih bolnih točaka i jednostavniji su za provesti, ideja je da budu praktičniji i dostupniji za uporabu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Postoji i daljnja nadogradnja iz 2011. godine koja je pokušala kriterije pojednostaviti radi uporabe u epidemiološkim istraživanjima te u sebi sadrži i upitnik koji pacijenti mogu sami ispuniti kako bi odredili vlastitu simptomatologiju (6). U 2016. godini je napravljena još jedna revizija ACR kriterija koja je uvela generalizirani kriterij za bol koji je smanjio pogreške u klasifikaciji s regionalnim bolnim sindromima (40).

U 2019. godini AAPT radna skupina predlaže nove kriterije za postavljanje dijagnoze FM.

Postavili su tri uvjeta:

1. Bolnost na više mjesta, barem 6 od 9 definiranih,
2. Srednji do teški problemi sa spavanjem ili umor,
3. Prva dva faktora moraju trajati barem 3 mjeseca.

Prema ovim kriterijima prisutnost nekog drugog bolnog sindroma ne isključuje dijagnozu FM (41).

Zanimljiv je rad iz Meksika koji je radio procjenu dijagnostičke vrijednosti jednostavnih postupaka koji potiču alodiniju. Jedan od postupaka kojim su se bavili jest mjerenje arterijskog tlaka, punjenjem manžete do 170mmHg pokazali su osjetljivost od 63% te specifičnost od 84% u dijagnostici FM. Autori zaključuju da u ženskoj populaciji (u muškoj test ne pokazuje dobre rezultate) ovaj test može biti korišten kao jednostavna metoda inicijalnog screeninga za FM (42).

Svakako je kod dijagnostike FM nezaobilazno kliničko iskustvo ispitivača te kompletan pregled koji prepoznaje i ostale komorbiditete pacijenata.

Postavljanje dijagnoze ME/CFS se postavlja na temelju isključenja ostalih dijagnoza. Prvi kriteriji pojavljuju se 1988. godine od strane američkog CDC-a (Centers for Disease Control and Prevention), kojima je primarni fokus bio na tjelesnim simptomima. Nakon njega 1991. godine razvijen je Oxfordski kriterij koji je CFS definirao kao prisutnost umora i mijalgija. Umor se smatra primarnim simptomom te mora imati jasan početak i biti teže kliničke slike koja ometa normalnu kognitivnu i tjelesnu aktivnost. Trajanje simptomatologije treba biti minimalno 6 mjeseci unutar kojih simptomi trebaju biti prisutni barem pola vremena. Potrebna je i prisutnost ostalih simptoma poput poremećaja raspoloženja ili sna te mijalgija. Kriterij koji su isključivali ovu dijagnozu su bila stanja koja uzrokuju umor te psihički poremećaji poput šizofrenije, bipolarnog poremećaja, ovisnosti ili organskih poremećaja mozga (43).

Zaključeno je da su ovi kriteriji bili previše općeniti te su 1994. godine preporuke modificirane. Po novim smjernicama duljina trajanja umora nije promijenjena, ali je dodano da pacijent treba imati barem jedan od sljedećih simptoma: novu vrstu glavobolje ili promjenu težine glavobolje, mijalgije, bolnost u zglobovima, umor nakon fizičke aktivnosti koja traje dulje od jednog dana, upaljeno grlo, otečene limfne čvorove, lošu kvalitetu sna te pogoršanje u kratkoročnom pamćenju ili koncentraciji (44).

Najnoviji i danas korišteni kriteriji su objavljeni 2015. godine od strane Institute of Medicine (danas poznat kao National Academy of Medicine). Kriterij nije puno promijenjen, ali je drukčije sistematiziran.

Tri glavna simptoma su:

1. Umor – značajno smanjenje ili nemogućnost pacijenta u bavljenju aktivnostima koje mu prije nisu predstavljale problem. Simptom traje dulje od 6 mjeseci te je novonastao nezvezano za aktivnost i ne otklanja se odmorom,
2. Slabost nakon napora – pacijentima se simptomi i stanje pogoršavaju nakon tjelesnih ili psihičkih stresora koje su prethodno dobro tolerirali,
3. Neosvježavajući san – umor nakon noći provedene spavajući.

Osim ova tri glavna simptoma, smjernice zahtijevaju još barem jedan od dva sljedeća simptoma.

1. Kognitivno pogoršanje – problemi s mišljenjem te izvršnim funkcijama koje pogoršava napor, stres ili vremenski pritisak,
2. Ortostatska intolerancija – pogoršanje simptoma nakon brzog zauzimanja uspravnog stava (45).

Pregled počinjemo anamnezom u kojoj se raspitujemo za sve navedene simptome, potom treba učiniti fizikalni pregled, a od dijagnostike se trebaju izvaditi: kompletna krvna slika, glukoza,

elektroliti (uključujući i kalcij), bubrežne i jetrene probe, tireoidni stimulirajući hormon, C-reaktivni protein, urinokultura i potencijalno kreatin kinaza u slučaju mijalgija.

ANA protutijela se ne preporučaju, titar ispod 1:160 ima jako nisku prediktivnu vrijednost (9%) za bilo koju bolest vezivnog tkiva. Trenutno pozitivni ANA test je toliko učestao u pacijenata s muskuloskeletnim poteškoćama da ne nosi nikakvu dijagnostičku ili prediktivnu vrijednost, a čak može i kompromitirati inače zdravorazumnu i logičnu obradu (46).

NICE smjernice također predlažu testove za preosjetljivost na gluten, testiranje na uporabu droga te reuma faktore. Ne predlaže se raditi titre antitijela na viruse osim ako pregled ne ukazuje na takvu etiologiju (47).

3.6 Diferencijalna dijagnoza

Kao što je moguće vidjeti iz smjernica, važno je isključiti druge potencijalne dijagnoze kako bi se mogla postaviti dijagnoza ME/CFS ili FM. Kod ME/CFS-a su to stanja koja uzorkuju umor poput aktivnih akutnih ili malignih bolesti te psihičkih poremećaja poput šizofrenije, bipolarnog ili organskih poremećaja mozga. Aktivnu bolest isključujemo normalnim upalnim parametrima, a malignu bolest širim pretragama. Hipotireozu normalnim nalazom hormona. Naravno, uza sve ovo ide standardni klinički pregled. Kod FM-a u obzir dolazi još nekoliko dijagnoza poput reumatoidnog ili drugih upalnih artritisa, a kod njih za razliku od FM-a nalazimo objektivno upaljene zglobove, radiološke promjene te povećane markere upale. Arteritis velikih stanica javlja se kasnije u životnoj dobi, simptomi traju kratko, pacijenti se brže obraćaju liječniku, a također su povišeni markeri upale te pacijent dobro reagira na glukokortikoidnu terapiju. Kod miozitisa postoje objektivni nalazi slabosti, mišićna bol je minimalna ili nije izražena, kreatin kinaza je povišena. Periferne neuropatije se pronalaze pri pregledu pacijenta te imaju abnormalan nalaz elektromiografije. Addisonovu bolest prate gubitak težine, hiperpigmentacija

te promjene u nalazu hormona. (Tablica 2) Hepatitis ima povišene jetrene probe dok je lajmska bolest povezana s endemskim područjima, ugrizom krpelja te također pozitivnom serologijom.

Tablica 2: Stanja za uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi FM

Bolest	Zajedničke osobine s FM	Različito od FM
Reumatoidni artritis i ostali upalni artritis	Bol: zglobna, noćna, pri odmoru, bolja nakon kretanja Ukočenost: >1 h Umor Noćno znojenje ??	Objektivni dokazi otečenih zglobova Abnormalne radiološke promjene (erozije, hondrokalciroza) Nedostatak uključenosti donjih leđa u reumatoidnom artritisu Povišeni markeri upale i pozitivna serologija: C-reaktivni protein, Westgrenova brzina sedimentacije, reumatoidni faktor, antitijela na ciklički citrulinirani peptid
Reumatska polimijalgija /arteritis velikih stanica	Bolnost u vratu, gornjim leđima, rukama, bedrima, glutealnoj regiji Ukočenost: >1 h Osjetljivost tjemena Umor Noćno znojenje Bolnost pri palpaciji osjetljivih područja	Javlja se iza starosti od 50 godina, često u 70-im godinama Simptomi traju relativno kratko (dani, tjedni, rijetko mjeseci) prije posjete liječniku Povišeni markeri upale Dramatičan odgovor na glukokortikoidnu terapiju Pozitivna biopsija temporalne arterije
Upalni miozitis/ dermatomiozitis/ preklapajući sindromi/antisintetaza sindrom	Subjektivni osjećaj umora Umor	Objektivni dokazi slabosti, proksimalne i/ili distalne Nedostatak mijalgija ili minimalna mišićna bol Povišena kreatin kinaza (često u tisućama) Drugi objektivni nalazi: intersticijska bolest pluća, kožni osip, periungalne promjene, povremeni upalni artritis, Raynaudov fenomen
Periferna neuropatija	Probadajuća, goreća bol Parestezije Utrnulost Slabost	Abnormalan neurološki pregled Abnormalan EMG
Addisonova bolest	Umor Posturalna hipotenzija Mučnina Povraćanje	Gubitak težine Hiperpigmentacija kože Snižena razina serumskog kortizola Abnormalni test ACTH Povišeni eozinofili
Hipotireoza	Umor Kognitivne poteškoće Intolerancija na hladnoću Konstipacija Dobivanje na težini	Promjena teksture gubitka kose Gušavost Bradikardija Smanjeni refleksi dubokih tetiva Abnormalan nalaz funkcije štitnjače

3.7 Liječenje

Većina pacijenata koji boluju od FM pokušavaju sami liječiti svoje simptome prije odlaska liječniku. Ta činjenica možda i objašnjava to da su najčešće korišteni lijekovi osnovni analgetici te NSAID-ovi (nesteroidni protuupalni lijekovi), iako ne postoje dokazi da su učinkoviti. Još veći razlog za brigu jest potencijalna zloraba opioidnih lijekova koje propisuju liječnici unatoč činjenici da su istraživanja pokazala da oni ne smanjuju bol u sindromu FM.

Kod liječenja ovih sindroma imamo nekoliko osnova na kojima treba raditi, prva od kojih je edukacija pacijenata. Pošto sindromi sami po sebi nemaju objektivnih uzroka ili dijagnostičkih metoda za potvrdu stanja, vrlo je važan odnos pacijent-liječnik. U slučaju FM bol je vodeći simptom, a važno je i naglasiti da je bol subjektivan doživljaj. Bitno je objasniti pacijentu da je FM prava bolest te da nije umišljena. Bolest uzrokuje stres i poremećaje raspoloženja, više od polovice pacijenata iskusi depresiju kroz život, a skoro jedna trećina bipolarni, panični ili post traumatski stresni poremećaj, (48) i ove je poremećaje pri liječenju potrebno uzeti u obzir. Zadnji ključni dio edukacije jest higijena spavanja koja bi trebala biti zadovoljena za optimalne rezultate liječenja. Na početku cilj treba postaviti kao smanjivanje boli, a ne kao kompletnu remisiju jer ne znamo hoće li to biti moguće. Pacijent bi također trebao biti upoznat s činjenicom da do sada nije pronađen lijek za FM niti jednostavna visoko učinkovita terapija.

Sljedeći preporučeni korak su nefarmakološke mjere, to jest fizička aktivnost te kognitivno bihevioralna terapija. Suprotno vjerovanju, fizička aktivnost nije kontraindicirana, već preporučena. Potrebno je naravno, preporuke za vježbanje prilagoditi pacijentu i njegovim mogućnostima. Idealno bi bilo kada bi pacijenti uz dodatne vježbe imali barem 3 puta tjedno

po 30 minuta aerobnog vježbanja. Bitno je za naglasiti da je dokazano da motivacijski intervju s pacijentima povećava adeherenciju programu vježbanja te time poboljšava simptome i mogućnost fizičke aktivnosti (37). Kod kognitivno bihevioralne terapije situacija je malo kompliciranija, istovremeno postoje istraživanja koja podupiru njezinu implementaciju u zbrinjavanju bolesnika te ona koja ju smatraju zastarjelim i ne pretjerano korisnim dijelom smjernica (49).

Ova tri koraka imaju dokazane koristi kroz razna istraživanja (3, 50).

Tablica 3: Usporedba nefarmakoloških terapija u FM

Terapija	Režim	Prijavljeni ishodi	Prednosti	Mane
Edukacija pacijenta	Pružanje osnovnih informacija o dijagnozi, terapiji i prognozi; upravljanje očekivanjima	Može poboljšati simptome i funkcionalnost; može smanjiti razinu nesposobnosti	Može se provesti kao dio standardnih konzultacija s pacijentom	Moguće da se mora ponoviti pri svakoj konzultaciji ili zahtijevati odvojene edukacijske susrete; Može oduzimati dosta vremena; Može zahtijevati uključivanje dodatnog osoblja za edukaciju.
Vježbanje	Početi polako te polako povećavati do umjerenih razina aktivnosti.	Može poboljšati tjelesno funkcioniranje, kvalitetu života te smanjiti simptome boli i depresije.	Lako se inkorporira u dnevnu rutinu; Čak i mala povećanja u aktivnosti su pokazala korist.	Može uzrokovati pogoršanje simptoma ako se program započne prebrzo; Dostupnost prostora za vježbanje može biti ograničena; Može zahtijevati savjetovanje s drugim stručnjacima (npr. fizikalni terapeuti).
KBT	Uživo konzultacije, online tečajevi, knjige, CD-i, web stranice o FM	Pružaju znanje o FM te strategijama suočavanja; Može pružiti održana; poboljšanja u simptomima FM te smanjiti učinak na svakodnevicu.	Učinkovita u oblicima jedan na jedan, malim grupama i preko interneta; Programi preko interneta pružaju udobnost pacijentima.	Najučinkovitija kada se kombinira s drugim terapijama; Dostupnost stručnjaka iz područja mentalno zdravlja može biti ograničena.

Higijena spavanja	Optimizacija okruženja za spavanje te prioritizacija opuštajuće rutine.	Može smanjiti bol i poboljšati mentalno stanje.	Lako se implementira u svakodnevicu.	Pacijent bi se mogao opirati promjenama (npr. izbjegavanje kave noću, ne gledanje televizije u krevetu).
KAM	Razne: tai chi, yoga, masaže, balneoterapija i akupunktura.	Mogu povećati samostalnost pacijenta te poboljšati funkcioniranje i smanjiti bol.	Ograničeni dokazi učinkovitosti.	Većina KAM terapija nisu istražene; Ograničena dostupnost; Mogu biti skupe.

KBT-kognitivno bihevioralna terapija, KAM-komplementarne i alternativne terapije.

Prilagođeno prema: Arnold LM, Gebke KB, Choy EH. Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. *Int J Clin Pract.* 2016 Feb;70(2):99-112.

Kod pacijenata s težim kliničkim slikama ili onih kojima nefarmakološke mjere nisu pomogle trebalo bi započeti farmakoterapiju. Najčešće korišteni lijekovi su triciklički antidepresivi, neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors) te alfa-2 ligandi. Predlaže se početak monoterapijom ovisno o vodećem simptomu, a moguće je i uvođenje dvostruke terapije. Adherencija pacijenata terapiji je veliki problem koji dokazuju razna istraživanja prema kojima od 50 do 90% pacijenata kroz godinu dana prestaje uzimati lijekove (51,52).

Prvi lijek izbora za većinu pacijenata s tipičnim simptomima je triciklički antidepresiv u niskoj dozi poput amitriptilina prije spavanja. Lijek treba početi s niskom dozom te potom polako povisivati i zatim održavati na najnižoj dozi koja pruža terapijski učinak. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA – Food and Drug Administration) odobrava tri lijeka za liječenje FM. To su duloksetin, milnacipran i pregabalin. Uporaba tricikličkih antidepresiva je dokazano efikasna, ali je bila primjenjivana generički to jest “off-label”.

U istraživanjima je dokazano da su sva tri lijeka učinkovitija od placeba po pitanju smanjenja boli dok su po ovom pitanju duloksetin i pregabalin bolji od milnaciprana. Glavobolje su bile

češće kod duloksetina i minalciprana, proljev kod duloksetina, a kognitivni nedostaci i dobitak na težini kod pregabalina. Duloksetin se pokazao učinkovitijim u liječenju boli i depresije, a amitriptilin je pokazao više koristi u poboljšanju spavanja, umora i kvalitete života (53,54,55,56).

Tablica: 4: Farmakološko liječenje

Skupina lijekova	Doza	Prednosti	Mane i nuspojave
Triciklički antidepresivi	<i>Amitriptilin</i> : početi sa 10mg prije spavanja; ciljna doza 20-30mg <i>Ciklobenziaprin</i> (alternativa): 5-20mg prije spavanja	Široko dostupni Jeftini Dobro istraženi Učinkoviti za bol i spavanje	Potrebna polagana titracija Antikolinergične i antihistaminske nuspojave su česte (suha usta, konstipacija, retencija urina, sedacija, problemi sa koncentracijom) Kardiotoksičnost
SNRI	<i>Duloksetin</i> : početi sa 20-30mg ujutro; ciljna doza 60mg <i>Minacipran</i> : početi s 12.5mg ujutro; 50-100mg dva puta dnevno doza održavanja	Dokazana učinkovitost u više istraživanja (osim venlafaksina) Mogu biti korisni u pacijenata s komorbidnom depresijom Bolje se toleriraju od tricikličkih antidepresiva	Glavobolje, mučnina, suha usta, proljev (duloksetin) i konstipacija (minalcipran)
Gabapentinoidi	<i>Pregabalin</i> : početi sa 25-50mg prije spavanja; 350-450mg doza održavanja <i>Gabapentin</i> : početi sa 100mg prije spavanja; 1200-1400mg u podijeljenim dozama za održavanje	Mogu poboljšati spavanje i smanjiti bol	Vrtoglavica, suha usta, somnolencija, dobitak na težini, periferni edemi, kognitivni problemi (pregabalin)
Jednostavni analgetici	-	Moguće koristiti zajedno s drugim terapijama Može pomoći s komorbidnim bolestima (npr. osteoartritis)	Nema dokaza o koristi, ali ograničene formalne studije o acetaminofenu postoje
Tramadol	-	Kratkoročno poboljšanje po pitanju boli i kvalitete života	Može se zlorabiti Nepoznate dugoročne posljedice

		Moguća uloga u pacijenata koji pate od teške boli te ne reagiraju na druge terapije	
Topički lijekovi	<i>Kapsaicinski gel:</i> nekoliko puta dnevno	Može olakšati bol Siguran	Povezan s blagim pečenjem pri aplikaciji na kožu

Prilagođeno prema: Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020 Mar 3;172(5):ITC33-ITC48.

U pacijenata kod kojih je bol primarni simptom bez poremećaja spavanja preporuča se početi liječenje amitriptilinom 5 ili 10 mg prije dva do tri sata prije spavanja. Doza od 5 mg se preporuča za osjetljivije pacijente ili one za koje smatramo da imaju veću šansu razvoja nuspojava te starije pacijente. Doza se smije povećavati za po 5 mg svaka 2 tjedna. Efektivna doza se u pravilu postiže kod 25-30 mg. Najčešće nuspojave ovog lijeka su: suha usta, konstipacija, retencija urina, pospanost, zbunjenost, umor, serotonininski sindrom, hiponatrijemija, zadržavanje tekućine te debljanje. Ovisno o istraživanju, 25-45% pacijenata pokazuje poboljšanje nakon liječenja tricikličkim antidepressivima (u odnosu na 0-20% placebo skupine). Učinkovitost terapije se može smanjiti s godinama, nema pravila koliko dugo može trajati, osim da bi se trebala provoditi barem 12 mjeseci (54,55,56,57).

Alternativa amitriptilinu jest ciklobenzaprin. Počinje se također s dozom 5 ili 10 mg prije spavanja. Dozu ograničavamo na 10 ili 20mg dnevno zbog sedacije. Po svim ostalim karakteristikama je lijek sličan amitriptilinu.

U pacijenata s teškim umorom i/ili depresijom preporuča se početak terapije s lijekovima iz SNRI skupine poput duloksetina. Milnacipran je alternativni izbor. Venlafaksin se još uvijek ne preporuča jer su podaci ograničeni. (58) U liječenje bi trebalo uključiti i stručnjaka za depresiju kako bismo bili sigurni da obje bolesti dobro kontroliramo. Duloksetin dajemo u dozi 20 do 30 mg ujutro s hranom. Svakih nekoliko tjedana dozu podižemo do ciljne doze od 60 mg, iako za neke pacijente i doza od 30 mg može biti dovoljna za terapijski učinak. (59, 60) Milnacipran

počinjemo s 12.5 mg dnevno do doze 100 mg ili niže ako postignemo terapijski učinak. (59,61) Najčešće nuspojave ovih lijekova su hepatotoksičnost, krvarenja, frakture, hiponatrijemija, ortostatska hipotenzija te serotoninski sindrom. Pacijenti mogu imati i simptome ustezanja nakon prestanka uzimanja terapije. Duloksetin je u više istraživanja dokazao da je superioran u smanjenju boli u odnosu na placebo skupinu (62). Milnacipran pokazuje smanjenje boli za 30% u oko 40% pacijenata (u odnosu na 30% iz skupine placeba) (63, 64).

Ako pacijenti imaju značajan poremećaj sna lijek izbora je pregabalin, drugi izbor bi bio gabapentin ovisno o cijeni i zahtjevima osiguravatelja. Pregabalin počinjemo s dozom od 25 do 50 mg prije spavanje te ju povisujemo za 25-50 mg svaka dva do četiri tjedna. Doze se mogu podijeliti pa uzimati u dvije odvojene. Preporuka jest da ciljna doza bude 300-450 mg dnevno. (65) Gabapentin počinjemo s dozom od 100 mg prije spavanja te ju povisujemo za 100 mg svakih nekoliko tjedana, a ciljna doza je 1200 do 2400 mg dnevno koju u pravilu podijelimo na dvije do tri doze. (66) Pacijenti mogu reagirati na niže doze obaju lijekova te ih potom ne treba povećavati. Oba lijeka smanjuju bol te povećavaju kvalitetu sna dok na raspoloženje nemaju značajnog utjecaja. (67) Kod primjene pregabalina važno je imati na umu da on ima utjecaj na ovojnicu optičkog živca te ga se ne bi trebalo koristiti kod pacijenata koji imaju tu patologiju primjerice dijabetičke retinopatije ili glaukoma (68).

NSAID-ovi i opioidni lijekovi nemaju dokazanu korist u smanjenju boli kod pacijenata koji boluju od FM. Jedina iznimka je tramadol koji bi mogao biti koristan u teškim kliničkim slikama. Topička primjena kapsaicina te niskih doza naltreksona se pokazuju obećavajućima, te se mogu probati kao varijante liječenja (37).

Pošto je sindrom kroničnog umora jedan dio spektra FM, preporuke za liječenje ostaju iste kao dosad navedene s naglaskom na simptomatologiju umora.

U nekim istraživanjima je pokazano da suplementacija vitaminom D može potencijalno imati preventivni učinak u razvitku FM te da je poboljšala rezultate upitnika o utjecaju FM na život pacijenata (69). Suplementaciju vitaminom D je potrebno još dodatno istražiti da bi postala dio preporuka.

Nekoliko istraživanja je pokazalo koristi hrane bogate antioksidansima i vlaknima. Još uvijek ne postoji definirana dijeta, ali istraživanja ukazuju na to da smanjenje tjelesne težine, opisana prehrana te suplementacija mogu pomoći u olakšavanju simptoma FM. Nadalje, osmotjedno istraživanje o unosu stare vrste khorasan pšenice je pokazalo poboljšanje u crijevnoj mikrobioti te pozitivno koreliralo s poboljšanjem simptoma FM. (68) Ovo ukazuje na ulogu intestinalne mikrobiote u bolesti, a također su potrebna daljnja istraživanja. Provode se i istraživanja o fekalnoj transplantaciji kao opciji liječenja (70).

Bitno je naglasiti da sve navedene metode najbolje djeluju komplementarno te se trebaju tako i provoditi.

4. Rasprava

ME/CFS i FM su nepotpuno objašnjene bolesti koje se pretežito javljaju u žena te su karakterizirane onesposobljavajućim umorom i proširenom boli. Pojam ME/CFS je korišten u pregledu bolesti od strane Institute of Medicine 2015. godine, prije toga se koristio samo pojam CFS. Trenutno ne postoje markeri koji se mogu koristiti za postavljanje dijagnoze ovih bolesti pa se dijagnoza postavlja temeljem kliničkih kriterija. Jedna velika razlika jest ta da postojanje bilo kojeg medicinskog stanja koje opisuje CFS isključuje tu dijagnozu, dok za FM takav uvjet nije postojao do posljednjih smjernica iz 2019. godine, stoga pacijenti koji nemaju dokazan uzrok za proširenu bol po tijelu imaju dijagnozu primarne FM, dok ostali s koegzistirajućim reumatološkim bolestima imaju dijagnozu sekundarne FM. Zbog ovog je čimbenika razlika u učestalosti skoro 10 puta veća u korist FM (1).

Pacijenti u pravilu čekaju predugo da bi im se postavila dijagnoza te posjećuju nekoliko liječnika. Postavljanje dijagnoze je povezano s većim zadovoljstvom i smanjenjem troškova u zdravstvenom sustavu (6,8).

Postoji nekoliko smjernica koje su mijenjane kroz godine kako bi se dijagnoze mogle što točnije postavljati. Trenutno najkorištenije i općeprihvaćenije su AAPT smjernice za FM te IOM smjernice za dijagnozu ME/CFS-a. Važno je napraviti kompletan pregled i laboratorijske nalaze kako bismo isključili postojanje drugih etiologija koje bi mogle objasniti simptome (41,42,43,44,45,46,47).

Liječenje se zasniva na nekoliko intervencija. Od nefarmakoloških se preporuča za početak dobar odnos pacijent-liječnik te informiranje pacijenta o bolesti i ciljevima. Preporučaju se fizička aktivnost, higijena spavanja te kognitivno bihevioralna terapija. Uz njih se može započeti i farmakološka terapija koju treba prilagoditi prevladavajućem simptomu bolesti. Ukoliko je to bol započinjemo s tricikličkim antidepresivima, ukoliko je u pitanju umor ili depresija započinjemo s lijekovima iz SNRI skupine, a ako je glavni poremećaj spavanja terapija su pregabalin ili gabapentin. NSAID i opioidni lijekovi nemaju dokazanih koristi (izuzev tramadola). Ove oblike terapije bi trebalo koristiti zajedno (37, 47-68).

5. Zaključci

1. ME/CFS i FM su nepotpuno medicinski objašnjene bolesti koje se nerijetko javljaju zajedno.
2. Predominantno se javljaju u žena s učestalošću od otprilike 1 do 8% ovisno o istraživanju i sindromu što ih čini čestim pregledima u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite. Puno pacijenata još uvijek nije dijagnosticirano.
3. Najčešći simptom s kojim se pacijenti javljaju je novonastali umor kojemu je u velikoj većini slučajeva prethodila virusna infekcija u slučaju ME/CSF-a dok je u FM vodeći

simptom bol koju prati umor i kognitivno pogoršanje pacijenta. Obje simptomatologije moraju biti kroničnog tijeka kako bi zadovoljile kriterije za dijagnozu.

4. Postoji nekoliko smjernica i kriterija koji služe kao vodilja u postavljanju dijagnoze, ali klinička procjena i iskustvo liječnika su još uvijek od ključne važnosti.
5. Liječenje treba prilagoditi pacijentu i ciljevima. Ovisno o simptomatologiji su različite linije liječenja, ali niti jedna sama po sebi nema veliku učinkovitost.

6. Sažetak

ME/CFS i FM su bolesti koje često koegzistiraju. Sa simptomatologijom boli i/ili umora je povezano 10-20% pregleda u ordinaciji obiteljske medicine. ME/CFS se javlja s učestalošću oko 1.4%, a FM u oko 5% populacije. Etiologija je povezana s virusnim infektivnim bolestima te poremećajem regulacije imunološkog sustava. Primarni simptom u ME/CFS-u je umor dok je u FM-u proširena bol po cijelom tijelu. Prateći poremećaji su depresija, poremećaji spavanja te kognitivni problemi. Preklapanje simptoma između ovih dvaju bolesti je često te 70% pacijenata koji boluju od FM također zadovoljavaju kriterije ME/CFS-a. Bolesti su pogodne za dijagnostiku u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Postoji nekoliko kriterija koji su modificirani kroz godine. Trenutno su najkorišteniji AAPT kriterij za FM te IOM kriteriji za ME/CFS. Vrijeme do postavljanja dijagnoze je 2 godine, a pacijent posjeti prosječno gotovo 4 liječnika. Osim kompletnog pregleda potrebno je napraviti i laboratorijske nalaze kako bi se diferencijalno dijagnostički isključile druge bolesti. Farmakoterapija dosad nije pokazala veliku učinkovitost. NSAID-ovi i opioidni lijekovi (osim tramadola) nisu učinkoviti u liječenju boli kod ovih sindroma. Kod pacijenata s tipičnim simptomima preporuča se liječenje započeti tricikličkim antidepresivima, ukoliko su umor i/ili depresija glavni simptom preporučaju se lijekovi SNRI skupine, a ako je poremećaj sna primarni problem koriste se lijekovi iz skupine alfa 2 liganada. Ove metode bi trebalo koristiti komplementarno kako bi se postigao najbolji ishod.

Ključne riječi: fibromijalgija, mijalgični encefalomijelitis, sindrom kroničnog umora, dijagnostika, terapija

7. Summary

ME/CFS and FM are diseases that often coexist. Ten to twenty percent of examinations in the family medicine office are associated with pain and/or fatigue symptoms. ME/CFS occurs with a frequency of about 1.4%, and FM in about 5% of the population. The etiology is related to viral infectious diseases and immune system regulation disorder. The primary symptom in ME/CFS is fatigue, while in FM there is widespread pain throughout the body. Accompanying disorders are depression, sleep disorders, and cognitive problems. Overlap of symptoms between these two diseases is common and 70% of patients suffering from FM also meet the criteria of ME/CFS. Diseases are suitable for diagnosis in primary health care. Several criteria have been modified over the years. Currently, the most widely used are the AAPT criteria for FM and the IOM criteria for ME/CFS. The time until diagnosis is 2 years, and the patient visits an average of almost 4 doctors. In addition to a complete examination, it is necessary to perform laboratory tests to rule out other diseases in the differential diagnosis. Pharmacotherapy has so far not shown great effectiveness. NSAIDs and opioid drugs (except tramadol) are not effective in treating pain in these syndromes. In patients with typical symptoms, it is recommended to start treatment with tricyclic antidepressants, if fatigue and/or depression are the main symptoms, drugs from the SNRI group are recommended, and if sleep disturbance is the primary problem, medications from the alpha 2 ligand group are used. These methods should be used complementary to achieve the best outcome.

Keywords: Fibromyalgia, Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome, diagnostics, therapy

8. Literatura

- 1- Natelson BH. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia: Definitions, Similarities, and Differences. *Clin Ther.* 2019 Apr;41(4):612-8.
- 2- Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA.* 1987 May 22-29;257(20):2782-7.
- 3- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014 Apr 16;311(15):1547-55.
- 4- Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2006 Jan 28;367(9507):346-55.
- 5- Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med.* 1992;7(3):276-86.
- 6- Arnold LM, Gebke KB, Choy EH. Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. *Int J Clin Pract.* 2016 Feb;70(2):99-112.
- 7- Tavel ME. Somatic symptom disorders without known physical causes: one disease with many names. *Am J Med.* 2015 Oct;128(10):1054-8.
- 8- Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2010 Apr 26;10:102.
- 9- Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020 Feb 24;18(1):100.
- 10- Steiner S, Fehrer A, Hoheisel F, Schoening S, Aschenbrenner A, Babel N, et al. Understanding, diagnosing, and treating Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue

syndrome - State of the art: Report of the 2nd international meeting at the Charité Fatigue Center. *Autoimmun Rev.* 2023 Nov;22(11):103452.

- 11- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):786-92.
- 12- Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):568-75.
- 13- Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, Ware NC, Lee J, Thoyer E, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med.* 1993 Dec 27;153(24):2759-65.
- 14- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fat Syndr* 2003;11(1):7–115
- 15- Staud R. Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May;35(2):263-74.
- 16- Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):218
- 17- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003 May;48(5):1420-9
- 18- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):295-302.

- 19- Schrepf A, Harper DE, Harte SE, Wang H, Ichesco E, Hampson JP, et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain*. 2016 Oct;157(10):2217-25.
- 20- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):575.
- 21- Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):189-93.
- 22- Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, Zarei H, Rasoulpoor S, Akbari H, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Biopsychosoc Med*. 2022 Oct 23;16(1):21.
- 23- Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med*. 2001 Nov;31(8):1331-45.
- 24- Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R, Komaroff AL. Somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res*. 1997;31(1):91-6.
- 25- Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Dec;73(6):1224-34.
- 26- Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016 Dec 22;1(21):e89376.
- 27- Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, Kume S, Yamato M, Jin G, et al. Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep*. 2016 Oct 11;6:34990.

- 28- Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 13;113(37):E5472-80.
- 29- Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 1995 Sep 27;274(12):961-7.
- 30- Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1998 Sep 28;105(3A):15S-21S.
- 31- Poole J, Herrell R, Ashton S, Goldberg J, Buchwald D. Results of isoproterenol tilt table testing in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22):3461-8.
- 32- Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, Schenck C, Marshall P, Kind A, et al. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1998 Apr 27;158(8):908-14.
- 33- Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health*. 2009 Oct 31;9:402.
- 34- Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2015 Jul;35(7):1115-25.
- 35- Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*. 1994 Sep 26;154(18):2049-53.
- 36- Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):221-7.

- 37- Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 3;172(5):ITC33-ITC48.
- 38- Lacerda EM, Geraghty K, Kingdon CC, Palla L, Nacul L. A logistic regression analysis of risk factors in ME/CFS pathogenesis. *BMC Neurol.* 2019 Nov 7;19(1):275.
- 39- Hempel S, Chambers D, Bagnall AM, Forbes C. Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic scoping review of multiple predictor studies. *Psychol Med.* 2008 Jul;38(7):915-26.
- 40- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):319-29.
- 41- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019 Jun;20(6):611-28.
- 42- Di Carlo M, Bianchi B, Salaffi F, Pellegrino G, Iannuccelli C, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Apr 10. Dostupno na: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/mbyi1n>
- 43- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, Edwards RH, Hawton KE, Lambert HP, Lane RJ. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991 Feb;84(2):118-21
- 44- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- 45- Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA.* 2015 Mar 17;313(11):1101-2.
- 46- Arnold LM, Gebke KB, Choy EH. Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. *Int J Clin Pract.* 2016 Feb;70(2):99-112.

- 47- Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007 Sep 01;335(7617):446-8
- 48- Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):166-74.
- 49- Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndromeda reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):6.
- 50- Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017 Sep;129(7):709-14.
- 51- Ben-Ami Shor D, Weitzman D, Dahan S, Gendelman O, Bar-On Y, Amital D, et al. Adherence and Persistence with Drug Therapy among Fibromyalgia Patients: Data from a Large Health Maintenance Organization. *J Rheumatol*. 2017 Oct;44(10):1499-506.
- 52- Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012 Apr 1;26(4):297-307.
- 53- Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010 Jun;11(6):505-21.
- 54- Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):532-43.
- 55- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198-209.

- 56- Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Eguale T. Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration-Approved Treatments for Fibromyalgia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2212939.
- 57- Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41(2):104-13.
- 58- Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1561-5.
- 59- Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; (1):CD010292. Ažurirano: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 28;2:CD010292..
- 60- Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2012;28(9):775-81.
- 61- Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):398-409.
- 62- Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. *Drugs*. 2009 Jun 18;69(9):1217-27.
- 63- Murakami M, Osada K, Ichibayashi H, Mizuno H, Ochiai T, Ishida M, et al. An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod Rheumatol*. 2017 Jul;27(4):688-95.

- 64- Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 20;2015(10):CD008244.
- 65- Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, Whalen E, Semel D, et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin*. 2018 Aug;34(8):1397-409.
- 66- Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 3;1(1):CD012188.
- 67- Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):69-81.
- 68- Giorgi V, Bazzichi L, Batticciotto A, Pellegrino G, Di Franco M, Sirotti S, et al. Fibromyalgia: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Jun;41(6):1205-13.
- 69- Qu K, Li MX, Zhou YL, Yu P, Dong M. The efficacy of vitamin D in treatment of fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled studies and systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Apr;15(4):433-42.
- 70- Fang H, Hou Q, Zhang W, Su Z, Zhang J, Li J, Lin J, Wang Z, Yu X, Yang Y, Wang Q, Li X, Li Y, Hu L, Li S, Wang X, Liao L. Fecal Microbiota Transplantation Improves Clinical Symptoms of Fibromyalgia: An Open-Label, Randomized, Nonplacebo-Controlled Study. *J Pain*. 2024 Apr 24:104535. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2024.104535>

9. Životopis

Mario Rumora rođen je 8. kolovoza 1998. godine u Rijeci. Osnovnu školu Fran Franković i Gimnaziju Andrije Mohorovičića završava u rodnome gradu te 2018. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od početka studija aktivni je član udruga Fakultetski odbor svih studenata Medicinskog fakulteta (FOSS MEDRI), Croatian Medical Students' International Committee (CroMSIC) te Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (SZ MEDRI). Kroz udruge sudjeluje u raznim projektima poput: organizacijskog odbora projekta Natjecanje u kliničkim vještinama (2019, 2021, 2022), organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine (2021, 2022, 2023, 2024), organizacijskog odbora Ljetne škole medicine ronjenja – Diving medicine Summer School (2021, 2022), organizacijskog odbora projekta Karnevalska povorka medicinskog Fakulteta (2023). Akademsku godinu 2020/2021 provodi kao asistent lokalnog dužnosnika za javno zdravstvo i koordinator mRak kampanje unutar udruge CroMSIC. Četiri godine provodi kao predstavnik generacije te sudjeluje u radu Fakultetskog vijeća od akademske godine 2019/2020. do 2021/2022. Posljednje tri godine studija obavlja dužnost demonstratora na Katedri za internu medicinu na kolegiju Kliničke propedeutike. U posljednjoj godini studija dobitnik je Dekanove nagrade za studentski aktivizam. Srpanj, kolovoz i rujan 2023. godine provodi u Klinici Wald u Švicarskoj na poziciji pod-asistent liječnika.