

# Prikaz bolesnika sa fibromialgijom i mogućnosti liječenja

---

**Buršić, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:184:367459>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Buršić

PRIKAZ BOLESNIKA S FIBROMIALGIJOM I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Buršić

PRIKAZ BOLESNIKA S FIBROMIALGIJOM I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana\_\_\_\_\_ u/na\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.
2. Prof.dr.sc. Mira Bučuk
3. Izv.prof.dr.sc. Marina Nikolić,dr. med.

Rad sadrži 51 stranicu, 2 slike, 4 tablic4, 0 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se mojoj prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr.med. na susretljivosti te pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Martina

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	7
2. SVRHA RADA .....	7
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	8
4. REZULTATI .....	8
5. RASPRAVA .....	11
5.1. Povijesni osvrt na shvaćanje o fibromialgiji .....	12
5.2. Epidemiologija, incidencija i etiologija fibromialgije .....	13
5.3. Fiziologija i patofiziologija fibromialgije .....	14
5.4. Simptomi i klinička slika .....	21
5.4.1. Tipčna klinička obilježja kod fibromialgije .....	22
5.5. Učestali komorbiditeti uz fibromialgiju .....	24
5.6. Utjecaj na sveopće zdravlje i kvalitetu života te socijalna komponenta (teret) .....	25
5.7. Postavljanje dijagnoze fibromialgije .....	26
5.7.1. Kliničko postavljanje dijagnoze .....	26
5.7.2. Laboratorijski nalazi .....	29
5.7.3. Ostale dijagnostičke metode .....	30
5.7.4. Na što valja paziti prilikom postavljanja dijagnoze fibromialgije .....	30
5.8. Diferencijalna dijagnoza .....	31
5.8.1. CFS .....	31
5.8.2. Sistemski lupus eritematosus (SLE) .....	32

5.8.3.	Lajmska borelioza .....	33
5.8.4.	RA, CTD te druge organospecifične i sistemske autoimune bolesti veziva .....	34
5.8.5.	Psihogeni bol .....	34
5.8.6.	Mialgija kao nuspojava lijekova .....	35
5.9.	Terapija .....	35
5.9.1.	Nefarmakološko liječenje fibromialgije .....	35
5.9.2.	Farmakološko liječenje fibromialgije .....	41
5.9.3.	Smjernice od EULAR za liječenje fibromialgije iz 2017. godine .....	43
5.10.	Prognoza .....	44
5.11.	Fibromialgija i njen ekonomski trošak zdravstvu .....	45
6.	ZAKLJUČAK .....	46
7.	SAŽETAK .....	46
	SUMMARY .....	47
8.	LITERATURA .....	48
9.	ŽIVOTOPIS .....	50

## **1. UVOD**

Bol kao simptom predstavlja vodeći problem svih pacijenata koji se obrate svom liječniku opće medicine. Polovica njih ima bol muskuloskeletnog sustava organa, i to najčešće vanzglobnu bol. Ona je vodeći simptom vanzglobnih reumatskih sindroma koji mogu biti regionalni (npr. tendinitis, bursitis, uklještenje neurovaskularnih struktura, spuštene stopala, regionalni miofascijalni bolni sindromi) ili generalizirani (npr. sindrom višestrukih burzitisa/tendinitisa, fibromialgija i sindrom kroničnog umora).

Sindrom fibromialgije (u narednom tekstu FMS prema *eng. fibromialgia syndrome*) jedan je od najčešćih uzroka generalizirane kronične difuzne boli karakterizirane hiperalgezijom i alodinijom. Bol je često udružena sa umorom i iscrpljenošću, ukočenošću miškulature, nekvalitetnim snom (koji rezultira poteškoćama u dnevnom kognitivnom funkcioniranju), raznim obrascima poremećaja probave, anksioznošću i/ili depresijom (koja zahvaća čak jednu trećinu bolesnika), itd. Ovo medicinsko stanje zahvaća 2% svjetske populacije te predstavlja veliki medicinski trošak, budući da liječenje može trajati i dulje od 10 godina, a samim time paralelno imamo i smanjenu socijalnu produktivnost bolesnika. Uz navedeno, ako nadodamo smanjenu kvalitetu života pacijenta kao i njegove okoline, nameće se važnost postavljanja konstruktivne dijagnoze u cilju kontrole bolesti, smanjenja tegoba te u konačnici poboljšanja kvalitete života i izlječenja.

## **2. SVRHA RADA**

U ovom radu baviti ćemo se dosadašnjim činjenicama i najnovijim spoznajama o sindromu fibromialgije uz osvrt na skupinu bolesnika liječenih stacionarno i ambulantno na Odjelu za Fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu KBC Rijeka (lokalitet Sušak) u periodu 2015.-2020. g. Pritom će naglasak biti na mogućnostima liječenja uz razmatranje njihovog uspjeha u



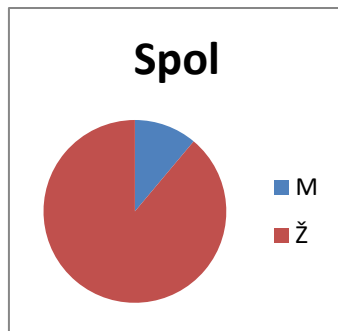
postizanju željenih rezultata terapije. Također će se obraditi svi mogući uzroci ili čimbenici koji pogoršavaju navedeno stanje ne bi li se čitaocima u narednoj budućnosti dalo uporište na kojem će bazirati svoja daljnja proučavanja u želji da se pronađe adekvatan pristup i način liječenja fibromialgije.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Za pisanje ovog rada koristili su se podaci iz bolničkog informacijskog sustava KBC Rijeka od pacijenata sa Zavoda za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu na lokalitetu KBC Sušak (Rijeka) kojima je dijagnosticiran FMS. Od navedenih je četvero bilo na stacionarnom, a petero na ambulantnom liječenju u periodu od 2015. do 2020. Kod hospitaliziranih su se analizirali sljedeći parametri: dob, spol, broj hospitalizacija, obiteljna anamneza na reumatske bolesti, prisutnost simptoma (intenzitet boli prema VAS, prisutnost migrene, moždane magle, nesаницe, dismenoreje kod žena, upalnih bolesti crijeva, depresije i/ili anksioznosti), izračun SSS i WPI u svrhu dijagnosticiranja i praćenja FMS, te u konačnici primjena terapije i terapijskih postupaka uz eventualnu dopunu multidisciplinarnog tima za liječenje (u vidu drugih specijalnosti medicine).

### **4. REZULTATI**

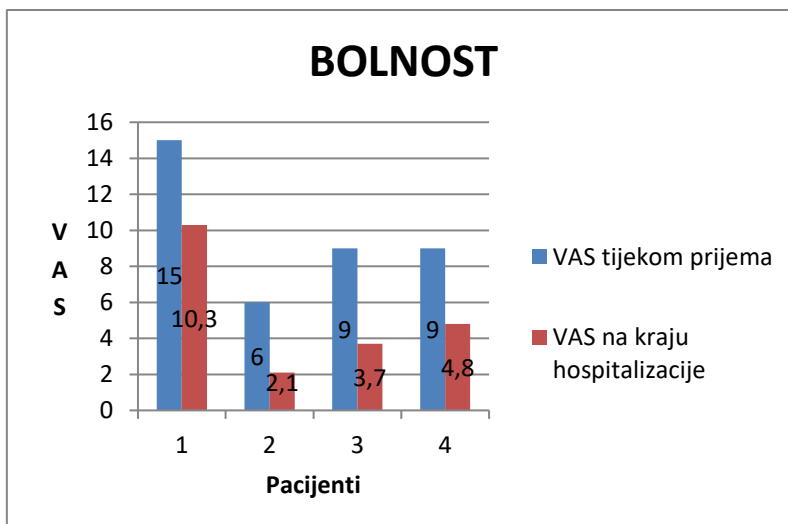
Analizom podataka uočeno je kako je većina pacijenata bilo ženskog spola (9:1) (graf 1.), a njihova prosječna dob iznosila je 52 godine (najmlađi pacijent je imao 38 godina, a najstariji 61).



Graf 1.: Udjeli pacijenata po spolu liječenih na KBC Rijeka od FMS. \*M=muški; Ž=ženski.

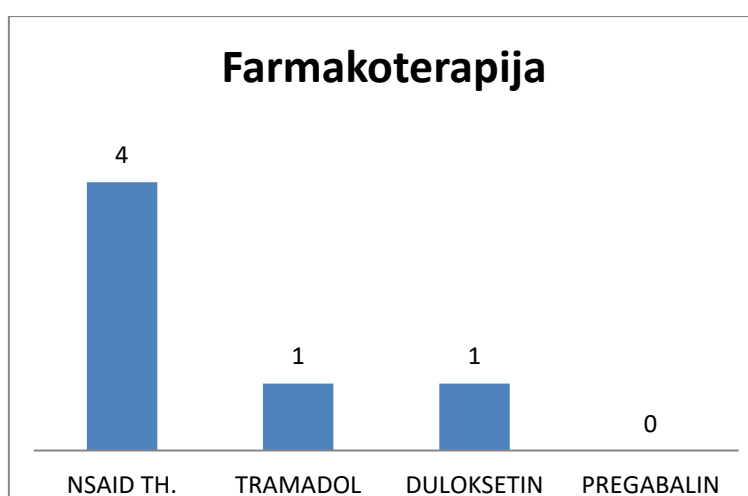
Od četvero stacionarno liječenih pacijenata, njih troje je barem jednom bilo prethodno hospitalizirano radi liječenja FMS, a svaka hospitalizacija je u prosjeku trajala šest dana. Svi su imali pozitivnu obiteljnu anamnezu na reumatske bolesti (od kojih uglavnom osteoartritis i reumatoidni artritis sa negativni reuma faktorom, RF). Iz povijesti bolesti, svi su imali još neku drugu reumatsku bolest degenerativne prirode, a jedna je pacijentica imala i infekciju sa *B. burgdorferi*.

Nadalje, intenzitet boli mjeren sa VAS je kod stacionarnih pacijenata prilikom hospitalizacije u prosjeku iznosio 9,75 da bi se pri otpustu spustio prosječno za 4,53 (v. dijagram 1). Simptom umora je objektiviziran sa FACIT-F skalom te je zamijećeno kako se on povećao (pogoršao) u nekih pacijenata tijekom stacionarnog liječenja. Tegobu nesаницe imalo je 50% pacijenata. Niti jedan pacijent nije navodio tegobe u vidu dismenoreje, moždane magle niti upalnu bolest crijeva u anamnezi, a koje su čest nalaz kod FMS. Od migrene je bolovao samo 1 od 4 stacionarnih pacijenata (25%), dok su svi imali poteškoće s depresijom i/ili anksioznošću. Njihov HAQ score se kretao od 0,75 do 2,4. WPI je prosječno iznosio 12,25 (u rasponu od 7 do 19), a SSS 9,25 (u rasponu od 5 do 16).

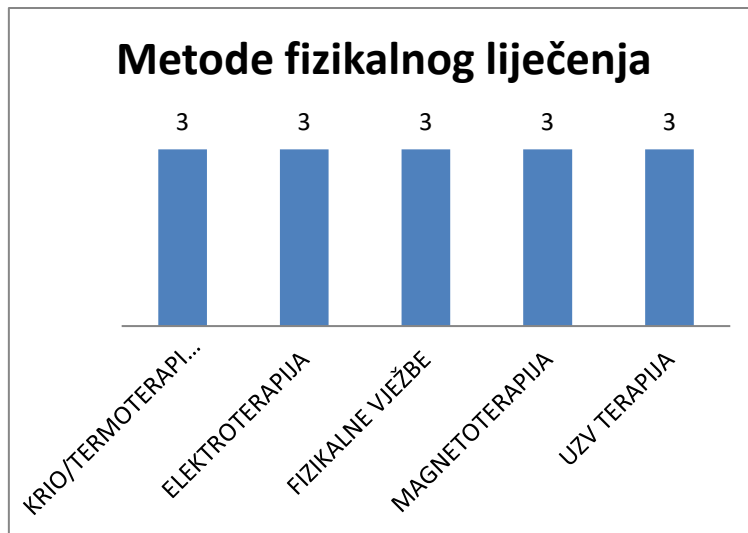


Dijagram 1.: Prikaz smanjenja bolnosti  
nakon provedenog stacionarnog liječenja

U svih pacijenata su primjenjivani nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL). Zanimljivo je kako pregabalin nije upotrebljavan za analgeziju kod stacionarnih pacijenata, dok tramadol i duloksetin jesu. Od fizikalnih metoda, u svih su pacijentica (75% stacionarnih slučajeva) primjenjivane fizikalne vježbe, krioterapija ili termoterapija, elektroterapija te terapija ultrazvukom. Navedene fizikalne metode propisivane su i u ambulantnih pacijenata, no u mjestu stanovanja. Zastupljenost korištenja određene metode farmakoterapije i fizikalne terapije po pacijentu prikazane su u dijagramu 2 i 3.



Dijagram 2.: Prikaz korištenja pojedinog lijeka



Dijagram 3.: Prikaz korištenja pojedine fizikalne metode u liječenju

Svi stacionarni pacijenti su bili konzultirani kod psihijatra. Troje (75%) se konzultiralo ili je bilo upućeno na konzultaciju sa psihologom. 50% stacionarnih pacijenata imalo je već nalaze neurologa u svojoj arhivi medicinskih nalaza, dok su svi imali različite tegobe koje su spadale u druge medicinske specijalnosti van fizikalno- rehabilitacijske grane. Za pregledniju analizu navedenog, vidi tablicu 1.

PACIJENT	PSIHOLOG	PSIHIJATAR	NEUROLOG	DRUGI SPECIJALISTI
M.Š.	1	1	1	1
N.T.	1	1	1	1
D.K.	0	1	0	1
S.B.	1	1	0	1

Tablica 1.: Prikaz konzultacija drugih specijalista medicine

## 5. RASPRAVA

Fibromialgija (fibrozitis, fibromiozitis, miofascijalni bolni sindrom) je stanje kronične muskuloskeletne boli u kojem su zahvaćeni mišići, tetivni spojevi te susjedna meka tkiva. Ta kronična bol ima obilježja hiperalgezije (pojačan odgovor na podražaj koji uobičajeno izaziva bol) i alodinije (osjet boli na podražaj koji uobičajeno ne izaziva bol) te nema fiziološku

funkciju obrane organizma od štetne nokse, već spada u disfunkcionalne bolne poremećaje (zajedno sa sindromom iritabilnog crijeva, sindromom kroničnog umora i temporomandibularnim poremećajima) što znači da se temelji na maladaptivnom prijenosu senzacija zbog funkcionalnih promjena centralnog živčanog sustava (u narednom tekstu CNS prema *eng. central nervous system*). Pritom valja napomenuti kako pojam hiperalgezije obuhvaća dva manja pojma (dizesteziju i alodiniju) koje valja koristiti kad je god to moguće, kako bi se što preciznije opisao poremećaj osjeta. Nadodajmo još kako hiperalgezija ne obuhvaća specijalne osjete (vid, sluh, njuh, okus).

Dijagnoza ovog vanzglobnog bolnog stanja nepoznate etiologije temelji se na kliničkoj slici, a temelj terapije predstavljaju fizikalne vježbe, odnosno liječenje lokalno sa toplinom, analgeticima te sedativima po potrebi uz važnost adekvatne psihološke podrške (stručne i od bolesnikove okoline). Samo postavljanje dijagnoze često predstavlja izazov liječniku budući da diferencijalno-dijagnostički korelira sa još mnogo drugih stanja i bolesti.

### **5.1. Povijesni osvrt na shvaćanje o fibromialgiji**

Fibromialgija definitivno nije nova bolest. Tome u prilog govori i opis Froriepa koji je 1850. opisao postojanje tvrdih područja u mišićima kod pacijenata sa „reumatizmom“ koja su bila bolna na pritisak. Zatim, 1904. Gowers prvi sročuje pojam „fibrozitis“ u pacijenata sa bolnošću na lagani dodir uz umor i poremećaj sna, a bez ikakvih znakova upale. Taj je pojam često bio smatran kao „psihogeni reumatizam“. Konačno, termin „fibromialgija“ biva uveden u medicinu 1976. zahvaljujući HENCHU. 1977. Smythe i Moldofsky prvi opisuju nalaz točno određenih anatomskih lokacija/točaka koje su bile osjetljivije na pritisak kod ispitanika sa fibromialgijom. Određene te točke su također prisutne i u drugim stanjima regionalne boli poput teniskog lakta, kostohondritisa i stanja po istegnuću vrata. Naknadno su uvrštene kao dijagnostički kriterij za fibromialgiju 1990. od strane ACR (American College of Rheumatology).

## 5.2. Epidemiologija, incidencija i etiologija fibromialgije

Ovo stanje se pretežno susreće u žena u odnosu na muškarce (7:1 u bolničkim studijama, odnosno 3:1 u općoj populaciji), odrasle do srednje dobi (20-55 godina starosti), no nije isključen muški spol kao niti dječja dob i adolescencija.

Prevalencija FMS u žena je najveća u dobi iznad 60 godina i iznosi 7%, dok se u mlađim dobnim skupinama kreće od 3.4% te raste s dobi. S druge strane, prevalencija FMS je veća kod probira unutar zdravstvenog sustava (najznačajnije kod reumatoloških pacijenata), naspram iz opće populacije. Probirom po odjelima interne medicine ustanovljeno je kako od 62% ispitanika koja su prijavila muskuloskeletnu bol, njih 15% je u konačnici imalo dijagnozu FMS (od kojih su čak 91% bile žene).

Iako je etiologija nepoznata, uočena je podudarnost sa nekim mogućim uzrocima kao što su nestabilne crte ličnosti, somatizacija, afektivni i panični poremećaji, emocionalni stres, hormonski poremećaji i dismenoreja, poremećaji 4. faze sna (sporovalno spavanje), a pokrenuti ju mogu virusne i druge sistemske infekcije (npr. Lymeska borelijoza). Pojava ograničene bolnosti i osjetljivosti (odn. miofascijalni bolni sindrom) često se pripisuju preopterećenju ili mikrotraumama, kao i mogućoj prethodećoj traumi (npr. prometnoj nesreći).

Trenutno se smatra da patofiziologija FMS uključuje interakciju nekoliko čimbenika, uključujući abnormalnosti u neurobiološkom i autonomnom živčanom sustavu, genetske čimbenike, psihološke varijable i čimbenike okoliša.

Sukladno posljednjim saznanjima o fibromialgiji, stručnjaci danas pretpostavljaju kako veliku ulogu u razvoju FMS ima genska predispozicija. U jednoj studiji se snažno implicira na polimorfizam gena za COMT enzim (katekol-O-metil transferaza) koji razgrađuje

katekolamine u središnjem živčanom sustavu za koje je dokazano da imaju proupalno i antiupalno djelovanje.

To se tumači povezanošću simpatičkog neurološkog sustava (u daljnjem tekstu SNS) i imunološkog sustava (u daljnjem tekstu IS) preko hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (*eng. hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis*), što su u svojoj studiji obrazložili Elenkov, Wilder, Chrousos i Vizi. Oni su utvrdili kako noradrenalin i adrenalin djelujući na  $\beta(2)$ -adrenoreceptor-cAMP-kinazu A ostvaruju protuupalni učinak djelujući na receptore na primarnim i sekundarnim limfnim organima (smještenih na antigen-prezentirajućim stanicama) i imunološkim stanicama (Th1 limfocitima) te time dovode do inhibicije produkcije proupalnih citokina (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), dok s druge strane potiču produkciju protuupalnih citokina IL-10 i TGF- $\beta$ . Tim mehanizmom sistemski endogeni kateholamini mogu prouzročiti selektivno suzbijanje Th1 odgovora i staničnog imuniteta, te Th2 pomak prema dominaciji humoralnog imuniteta. S druge strane, u određenim lokalnim humoralnim odgovorima i pod određenim uvjetima, kateholamini mogu zapravo potaknuti regionalni imunološki (proupalni) odgovor, indukcijom IL-1, TNF- $\alpha$  i prvenstveno stvaranjem IL-8.

Da čimbenici okoliša kao i psihološke varijable ličnosti osobe mogu doprinijeti stresu te utjecati na živčani, pa tako i na imunološki sustav istražili su Khasar i sur. ističući kako stres uzrokuje pronociceptivne učinke imunoloških medijatora što dovodi do generalizirane hiperalgezije na modelu štakora.

### **5.3. Fiziologija i patofiziologija fibromialgije**

Vodeći simptom kod FMS jest bol- negativan doživljaj koji nastaje na psihološkoj i fiziološkoj razini poimanja te je njena fiziološka uloga da zaštiti organizam putem mehanizama motoričkih refleksa, regulacije autonomnog živčanog sustava te

neuroendokrinih odgovora na noксу (odn. na bolni podražaj: mehanički, toplinski, kemijski). Sama percepcija boli odvija se na emotivnoj i kognitivnoj razini, a regulirana je centralnim descendntnim putevima boli.

Bol u FMS jest kronična te kronična bol kao takva ne smatra se fiziološkim odgovorn organizma. Konkretnije, prema bipsihosocijalnom modelu smatra se bolešću.

Sam osjet boli reguliran je trima mehanizmima: nocicepcijom, prijenosom, modulacijom i percepcijom koje ćemo opisati u daljnjem tekstu.

Nocicepcija je proces detektiranja štetnog podražaja putem nocireceptora (koje uglavnom čine nemijelinizirani živčani završeci) te konvertiranja podražaja u električni impuls. Nocireceptori su prisutni u epidermo-dermalnoj granici, u zglobu (smještenih u sinoviji, zglobnoj čahuri, ali ne i u hrskavici!), mišićima, ligamentima, kostima (kambijalni sloj periosta) i po visceralnoj ovojnici na kojoj su smješteni unutarnji nocireceptori koji prenose visceralnu bol. Visceralna bol je slabo lokalizirana, naspram somatske koja se prenosi iz ostatka navedenih regija sa nocireceptorima. Visceralna bol je duboka, mukla, tupa, senzacija poput grčeva te se može širiti na udaljena mjesta na koži (na određene dermatome; prenesena bol). Naspram nje, somatska bol koju susrećemo i kod FMS je oštra i probadajuća.

Bol se najčešće prenosi (transmitira) nemijeliniziranim živčanim vlaknima C tipa. Uz njih još postoje vlakna tipa A $\beta$  za taktilni osjet i A $\delta$  koja su isto za prijenos boli. Prijenos A $\delta$  vlaknima je brži (od 6 do 30 m/s) od C vlakana (brzine između 0,2 i 2 m/s) koja se stoga nazivaju sporim. Uz to, na završecima A $\delta$  vlakana se otpušta glutamat, neurotransmiter koji djeluje odmah, a njegov učinak traje samo nekoliko milisekundi, dok je tvar P glavni neurotransmiter koji se sporo otpušta na završecima C vlakana, a to otpuštanje traje nekoliko sekunda ili čak minuta. Detektiranjem bolnog podražaja putem A $\delta$  i C vlakana nastupa „dvostruka“ bol: prva bol se odnosi na brzu oštu bol prenesenu A $\delta$  vlaknima prema CNS-u sa



svrhom odmicanja tijela od opasnosti, a nedugo zatim nastupa druga, spora bol prenesena C vlaknima. Ona vremenom postaje sve žešća, a njena uloga jest uklanjanje samog uzroka boli. Ađ vlakna putuju neospinotalamičkim putem direktno do talamusa (samo njihov manji dio se prekapča na sinapsama u retikularnoj formaciji) u ventrobazalni kompleks gdje također završavaju i opipni osjeti iz sustava dorzalna kolumna-medijalni lemnisk. To nam objašnjava činjenicu da se brza bol dobro lokalizira, dok spora ne, odnosno spora bol se detektira na većem arealu oko samog centra/ishodišta boli. To je i u skladu sa multisinaptičkim prijenosom spore boli putem paleospinotalamičkog puta u moždano deblo i talamus. Naime, samo desetina vlakana tog puta neprekinuto završava u talamusu, dok ostatak tvori sinapse u području mezencefalona (prvenstveno u trima regijama: retikularnim jezgrama produljene moždine, ponsa i mezencefalona, u tektalnom području mezencefalona i u sivom području oko Silvijeva akvedukta). Iz mezencefalnog područja za bol, brojni neuroni sa kratkim vlaknima dalje prenose bolne signale u intralaminarne i ventrolateralne jezgre talamusa te u neke dijelove hipotalamusa i druge bazalne regije mozga. Pokusima je utvrđeno da presijecanjem tih puteva iznad mezencefalona, životinje i dalje trpe patnju, iako je sam prijenos boli inhibiran do moždane kore (centra gdje nastaje svijest o osjetu boli). Dakle, ta niža područja mozga su važna u osjećanju patnje kao jedne od karakteristika boli. Potpunim uklanjanjem somatosenzoričke kore također ne uklanjamo sposobnost pokusne životinje da svjesno zamijeti bol što ukazuje da u zamjećivanju boli uz somatosenzornu koru sudjeluju i retikularna formacija, talamus i drugi niži moždani centri.

U cijelom tom procesu prijenosa boli u leđnu moždinu putem stražnjih korijenova spinalnih živaca dolazi do pojačavanja (amplifikacije) na ascendentnom (uzlaznom) putu prema mozgu zbog otpuštanja glavnih neurotransmitera za prijenos boli (substanca P, glutamat i aspartat) čije su koncentracije povećane trostruko, čak i četverostruko od normale kod FMS (osobito

substanca P i NGF, eng. *nerve growth factor*). To pojačanje bolnih impulsa na putu kroz leđnu moždinu naziva se „*the wind-up phenomenon*“ u engleskoj literaturi.

U području stražnjih korijenova spinalnih živaca odvija se obrada senzornih informacija sa periferije, modulacija i djelomično i sam osjet boli na pojedinim razinama do dospjeća signala u koru. Uz to, modulacija prijenosa boli odvija se putem dva mehanizma: segmentalnom inhibicijom u svrhu epikritičkog osjeta i silaznom inhibicijom u svrhu modulacije (inhibiranja aferentnih signala) boli na razini stražnjeg korijena spinalnog živca. Njima se na živčanim završecima oslobađaju endogeni opiodi i to prvenstveno serotonin (za koji valja napomenuti kako se nalazi u manjim koncentracijama od normale u cerebrospinalnom likvoru kod FMS). Endogene opioide luče neuroni viših centara u područje stražnjih korijenova kako bi se ondje otpustio encefalin koji uzrokuje presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju ulaznih vlakana za bol vrste C i A $\delta$ . Encefalini (met-enkefalin i leu-enkefalin) su, osim u području stražnjih korijenova, prisutni i u sivoj tvari oko Sijvijeva akvedukta, periventrikularnim područjima treće i četvrte komore, velikoj jezgri rafe i retikularnoj paragigantocelularnoj jezgri produljene moždine. Na tim istim mjestima otpušta se i opijat dinorfin, ali u manjim koncentracijama, dok je  $\beta$ -endorfin prisutan u području hipotalamusa i hipofize. Cijeli taj endogeni sustav analgezije je nadziran limbičkim sustavom (kompleks moždanih struktura smještenih ispod talamusa) za koji se pretpostavlja da biva aktiviran dizinhibicijom medijalnog talamusa. Limbički sustav ima ključnu ulogu u formiranju pamćenja i emocija te stoga ne čudi povezanost sa FMS pacijentima koji se žale na gubitak pamćenja i poremećaje raspoloženja, budući da je to kod njih uvjetovano njihovim glavnim simptomom- sa bolnošću.

Nakon modulacije slijedi proces percepcije, odnosno odgovor mozga na bolni podražaj. Ona se odvija na razini somatosenzorne moždane kore, ali i na nižim razinama koje su ustanovljene funkcionalnim metodama *neuroimaginga* (fMRI). Među njima prednjači

parijeto-inzularna kora koja je ključna u procesuiranju boli. Ukoliko se ona ošteti, smanjuje se veliki udio bolnog osjeta. Nadalje, aktivacija kaudalnog dijela od prednjeg cingularnog korteksa koji je zadužen za kontrolu motivacijskih ponašanja te senzacije neugodnosti kod bolnog podražaja povezana je sa aktivacijom subkortikalnih područja (amigdale, malog mozga i striatuma) prilikom bolnog podražaja. S druge strane, aktiviranjem rostralnog dijela od prednjeg cingularnog korteksa dolazi do inhibicije precepcije boli. Sa fMRI ustanovljeno je kako je taj dio kore reducirane aktivnosti u pacijenata sa FMS.

Uz navedena saznanja o odgovoru pojedinih područja mozga na bol, ustanovljeno je kako je i sam odgovor na bol individualan te je određen genetičkom i kulturološkom predispozicijom. Također, odgovor na bol nije jedinstven zbog neuroplastičnosti. Neuroplastičnost je sposobnost živčanog sustava da promijeni svoju strukturu i funkcije tijekom života kao odgovor na promjene i podražaje izvana. Prema tome, ne čudi kako ljudi mogu bolovati od raznih fenomena povezanih uz osjet boli; npr. od hiperalgezije (stanja povećane osjetljivosti nocireceptora) koja se pak tumači nesposobnošću receptora za bol prilagođavanju na podražaj (oni su jedini osjetni receptori sa tom nesposobnošću, općenito). Hiperalgezija i alodinija rezultat su periferne i centralne senzitivacije. Periferna senzitivacija odnosi se na redukciju praga podraživanja i povećan odgovor perifernih nocireceptora. Ona rezultira širenjem područja primarne hiperalgezije na veći susjedni areal tkiva unutar par sati nakon djelovanja bolnog podražaja te se time povećava odgovor na prvotni bolni podražaj. Periferna senzitivacija je posredovana prostaglandinom E2 koji snižuje prag podraživanja. Budući da ga većinom proizvode neutrofili, normalno njegove povećane koncentracije nalazimo u stanjima upale ili oštećenja tkiva, a njegovu produkciju inhibiramo sa NSAIL. Centralna senzitivacija pak dovodi do povećane podražljivosti neurona u CNS-u putem tri mehanizma: povišenjem sveukupnog akcijskog potencijala putem ponavljajućeg kumulirajućeg podraživanja (produljuje se vrijeme refrakternosti samog živca da ponovno dođe u stanje nepodraženosti),

širenjem receptornog polja na okolne nepodražene neurone ili pak hiperekscitabilnim odgovorom neurona zbog povišenja intracelularne koncentracije kalcija. Navedeni mehanizmi dovode do zaključka kako je centralna senzitivizacija ključna u patofiziologiji FMS jer odgovaraju opisanim karakteristikama boli kod tog stanja. Nadalje, istraživanjima je ustanovljeno kako je kod FMS područje sekundarne hiperalgezije (kao posljedice periferne senzitivizacije) mnogo šire te je bol bila intenzivnija nego u kontrolnih ispitanika istog spola i dobi. Također je potvrđeno postojanje periferne senzitivizacije u FMS pokusom gdje se ispitanicima nakon podraživanja kože ispod i iznad praga boli ponavljajuće aplicirao tonički i termalni podražaj. U kontrolnoj skupini postignuto je fiziološko povišenje praga podraživanja živaca na bol, dok u FMS skupini nije te je svaki novi podražaj izazivao bol istovjetnu onoj pri prvom podražaju.

Shodno svemu navedenom, sama percepcija boli ovisi o ravnoteži ekscitirajućih i inhibirajućih neurotransmitera, a spoznaja o mehanizmu modulacije boli danas se koristi u svrhu farmakoterapije, ali i drugih metoda liječenja. Primjerice, bol kod većine muskuloskeletnih bolesti prenosi se od nocireceptora preko perifernih živčanih vlakana u leđnu moždinu i mozak te na tom putu može biti nadjačana sa drugim signalima (npr. taktilnim podražajem prenesenim vlaknima A $\delta$  koje smo na početku spomenuli). Sukladno tom mehanizmu primijenjuju se slijedeće terapijske metode: masaža, vrući ili hladni oblozi, transkutana živčana stimulacija (TENS metoda), lijekovi i akupunktura. Za potonju je potrebno još znanstvenih dokaza, no nedvojbeno je kako se koristi znanstveno dokazanim mehanizmom lokalne lateralne inhibicije u kralježničnoj moždini uz metode istodobnog psihogenog pobuđivanja središnjeg analgezijskog sustava (npr. muzikoterapijom aromaterapijom i sl.).

Eksperimentalno je još razrađeno nekoliko kliničkih metoda potiskivanja boli strujom podraživanjem elektroda smještenih u CNS-u (u područjima endogenog analgetskog sustava)

ili na određenim područjima kože. Time bi se bolesniku omogućilo da sam nadzire stupanj podraživanja smještenih elektroda strujom u svrhu poticanja endogenog sustava analgezije do razine dramatičnog potpunog prestanka vlastitog osjeta boli.

Osim poremećaja u živčanom sustavu, patofiziologija FMS obuhvaća i neuroendokrini sustav. Naime, u FMS je reduciran odgovor HPA osi na stres. U HPA osi hipotalamus proizvodi CRH (hormon otpuštanja kortikotropina, *eng. corticotropine releasing hormone*) koji stimulira prednji režanj hipofize/pituitarne žlijezde na produkciju ACTH (adrenokortikotropnog hormona, *eng. adrenocorticotrophic hormone*). ACTH u konačnici stimulira koru nadbubrežne žlijezde na produkciju glukokortikoida (kojima je glavni predstavnik kortizol). Uobičajeno je funkcioniranje te osi pod cirkadijarnim ritmom, no također stres i deprivacija sna mogu utjecati na nju. Tada prevelike koncentracije kortizola mogu dovesti do atrofije hipokampusa, a kako je HPA os povezana sa limbičkim sustavom i autonomnim živčanim sustavom, dolazi do odgovora amigdale, talamusa i hipokampusa na stres, odnosno dolazi do promjene u regulaciji sna, raspoloženja, boli, cirkulaciji (uključujući i mikrocirkulaciju mišićnih vlakana). Sukladno tome, mnogo FMS simptoma se može objasniti abnormalnom aktivnošću simpatičkog živčanog sustava. Prilikom obrade takvog stanja disregulacije, od nalaza dobivamo slijedeće: niske razine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, gubitak normalnog cirkadijarnog ritma uz povišene razine kortizola uvečer, hipoglikemiju i smanjenu proizvodnju glukokortikoida zbog pretjerane proizvodnje ACTH te niske razine GH (hormona rasta). Disfunkcija HPA osi također je ukorporirana u patofiziologiju drugih stanja poput anksioznosti, depresije, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), sindroma kroničnog umora (*eng. chronic fatigue syndrome, CFS*), poremećajima spavanja i sindromu iritabilnog crijeva (*eng. irritable bowel syndrome, IBS*).

#### **5.4. Simptomi i klinička slika**

Tipičan bolesnik sa fibromialgijom svoju rečenicu vrlo često započinje sa izjavom „Sve me boli“. Takav bolesnik navodit će kako im ujutro treba više vremena da se pokrenu, kako im znaju ispadati predmeti iz šaka zbog slabijeg stiska, tj. bolnosti, a nerijetko će se požaliti i na smanjenu mobilnost i reduciranost hodne pruge. Također, često će pokazivati crte ličnosti u vidu emocionalne labilnosti (dakle, ne nužno i emocionalne nestabilnosti) te će razgovor prilikom prvog pregleda vrlo vjerojatno teći u pesimističnom stavu bolesnika naspram svojih tegoba. Tome svakako može doprinijeti bolesnikov odnos sa liječnikom, odnosno smatranje da ga liječnik ne razumije ukoliko je ukazao da je problem „u njegovoj glavi“. Isti taj odnos može biti uzrokovan ili potenciran nepodrškom od strane obitelji, a nerijetko su takvi bolesnici nižeg edukacijskog i socioekonomskog statusa. Imajući to na umu, očekivano je da su ovi pacijenti često napeti, tjeskobni, klonuli te se doima kako su odbačeni od okoline u svakom pogledu i prepušteni svojoj „dijagnozi“. Također, moguće je susresti se sa bolesnikom koji ima tipične tegobe fibromialgije te se liječi i/ili obrađuje već godinama kod raznih specijalista medicine, a bez adekvatno dane dijagnoze bolesti. Tome može doprinijeti i etičnost, odnosno suosjećanje specijaliste koji je uvidio pravi razlog dolaska pacijenta, ali je namjerno dao krivu dijagnozu kako bolesnik u daljnjoj obradi/liječenju ne bi bio zakinut za ispravan pristup nekog drugog specijaliste zbog krivih predrasuda o navedenoj dijagnozi. Valja pritom također napomenuti da takvi bolesnici nerijetko umiru od teških bolesti koje budu nepravovremeno dijagnosticirane u terminalnom stadiju upravo zbog „etiketiranja“ pacijenta njegovom dijagnozom i pripisivanjem uzroka „njegovoj glavi“.

Takvi bolesnici se prilikom uzimanja anamneze znaju često požaliti na nedavni stresni događaj u njihovu životu te to može biti uzrok ravijanja slike fibromialgije. Emocionalni stres pak može biti i uzrok pojačanja intenziteta bolnosti, zajedno sa okolišnim i drugim čimbenicima (loš san, ozljede, izlaganje vlazi ili hladnoći, manjak podrške okoline itd.).

Dakle, jasna klinička slika fibromialgije prezentirati će se postupnim nastupom difuzne boli koja je „duboka“. Tipična lokalizacija boli je u području zatiljka, vrata, ramena, prsnog koša, lumbalnog dijela kralježnice i bedara, a uz samu bolnost drugi po redu vodeći simptom jest umor. Laboratorijski nalazi su bez osobitosti, a fizikalni nalaz je u diskrepanci sa bolnošću i osjetljivošću.

#### 5.4.1. Tipična klinička obilježja kod fibromialgije

Bol je vodeći simptom na koji se žali pacijent. Njen intenzitet varira od osobe do osobe, kao i točke bolnosti koje mogu seliti sa jednog na drugo područje tijela. Opisuje se kao kronična bol sa povremenim žestokim ostrim spazmima, poput elektrošoka, a u zahvaćenom području mogu se osjetiti i senzacije parestezije. Bol može biti pogoršana fizičkom aktivnošću ili vježbom, no ne i nužno. Ona definitivno ograničava bolesnika u svakodnevnim aktivnostima jer im nerijetko pruža osjećaj da su im mišići napeti i „svezani u čvor“. Da se radi o centralnom živčanom poremećaju govori i činjenica kako je terapijski odgovor na NSAID gotovo bezuspješan.

Jedna od karakteristika fibromialgije jest i osjetljivost mekih tkiva (mišića prvenstveno). Tu se radi o modificiranom osjetu boli u vidu hiperalgezije i alodinije što je objašnjeno u prethodnom tekstu. Prema tome, ti pacijenti su podložni reagirati na nekakav blag i nježan podražaj kao iznimno bolan.

Umor je po učestalosti drugo obilježje fibromialgije prisutno u 80-90% pacijenata. Ono je vodeći simptom i kod pacijenata sa kroničnim umorom (CFS), no u slučaju fibromialgije nije toliko onesposobljavajuć za svakodnevno funkcioniranje. Pacijenti ga opisuju kao obarajući umor i/ili kao kompletna premorenost organizma. Umor može nastupiti iznenada u vidu atake, a često nastupa nakon fizičke aktivnosti, s time da je ona popraćena bolnošću kod CFS sa FMS komorbiditetom, dok kod izoliranog CFS nije prisutna bol. K tome, umor nekim

pacijentima sa FMS predstavlja veći problem od boli budući da ne nestaje nakon odmora i sna. U tom slučaju, kad je bol manje značajniji simptom, a umor vodeći, trebalo bi ipak najprije razmotriti dijagnozu sindroma kroničnog umora.

San bez odgovarajućeg oporavka je iduće obilježje kod fibromialgije. Pacijenti se žale kako se nakon spavanja ne osjećaju „svjež“, kako imaju poteškoća u svakodnevnim aktivnostima i mentalnom funkcioniranju u vidu poteškoća sa sjećanjem, nemogućnošću prisjećanja nedavnih novih informacija, nemogućnošću zadržavanja pažnje na dulje vrijeme i problema pri rješavanju aritmetičkih ili drugih problema, a sve navedeno opisuju kao „maglu koja se spustila na mozak“ (*eng. brain fog*). Takav mentalni status obično traje par dana te prestaje, no u većine može pridonositi dodatnoj frustraciji i psihološkom stresu. Nekvalitetan san možemo dokazati i polisomnografijom kojom je u FMS pacijenata utvrđen non-REM san bez snova uz prekinute  $\alpha$ -valovima. Ta fazična pojava  $\alpha$ -valova povezuje se sa duljim trajanjem bolnih simptoma, osjećajem lošeg odmora (nenaspavanosti) te jutarnjom bolnošću.

S druge strane od navedenih somatskih poteškoća, frustracija, odnosno stres i uzrujanost zbog svojeg neobjašnjelog, a ograničavajućeg stanja, u pacijenta može dovesti do generalizirane anksioznosti i depresije. Ovi poremećaji raspoloženja prisutni kod fibromialgije nisu univerzalni te nemaju tipičan odgovor na terapiju antidepresivima (izostaje odgovor). Anksioznost je učestalija u pacijenata sa fibromialgijom od depresije, a oba stanja mogu biti i u prijašnjoj povijesti bolesti bolesnika prije utvrđivanja sindroma fibromialgije. To nam ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost poremećaja raspoloženja sa nastupom fibromialgije, ali ne i na to da se radi o jedinom etiološkom faktoru. Dakle, fibromialgija može biti psihogeno uvjetovana, ali ne smije biti shvaćena kao psihogena bol ili maskirana depresija.



Osim neadekvatnog sna i osjećaja premorenosti, pacijenti sa fibromialgijom ujutro mogu osjećati i ukočenost koja varira u trajanju. Ta ukočenost ne prolazi na razgibavanje i lagane vježbice. Također, nedostaje i klinički nalaz sinovitisa (koji bi nam isto sugerirao dijagnozu upalnog artritisa) kojeg takvi pacijenti redovito subjektivno navode pritužbama na (po njihovu dojmu) otečene šake ili stopala.

Ostale tegobe koje takvi bolesnici mogu navesti su mučnina, povraćanje, nadutost, abdominarna bol, dijareja i opstipacija. Druge tegobe iz uroginekološkog aspekta podrazumijevaju urgentnost, frekventnost, inkontinentnost, zdjeličnu bol i dismenoreju .

U konačnici, kako su jedino bolnost i snižen prag podražljivosti prisutni u svakog bolesnika sa FMS, uočeno je da FMS nije homogeno stanje. Giesce et al (2003.) dokazali su svojim istraživanjem da zaista i jest tako. U njihovu istraživanju uzeti su ispitanici iz zajednice te su ustanovljena 3 glavna podtipa, ovisno o redosljedu i predominaciji pojedinih simptoma koje bolesnici s FSM često navode. Zaključak je kako je najučestaliji podtip onaj koji uz simptome boli i osjetljivosti ima i anksioznost, depresiju, slabu kontrolu boli, visoki prag bolnosti i nisku osjetljivost.

### **5.5. Učestali komorbiditeti uz fibromialgiju**

Postoji grupa poremećaja koju psihijatri nazivaju „poremećajima afektivnoga spektra“ u koju spada fibromialgija zajedno sa IBD, sindromom kroničnog umora, depresija, anksiozni poremećaji i migrena. Prevalencija IBD u bolesnika sa FMS kreće se 30-70%, a također 70% pacijenata sa CFS ima difuznu muskuloskeletnu bol čije se bolne točke podudaraju sa onima za FMS. U jednoj od studija ustanovljeno je kako 57% od 77 ispitanika sa FMS ima istodobno i kliničke simptome PTSP-a. U drugoj je pak utvrđeno da 22% žena koje boluju od migrene (tenzijske glavobolje) imaju i FMS. Koicidencija FMS postoji i sa drugim reumatskim bolestima (što dodatno doprinosi težem postavljanju ispravne dijagnoze),

autoimunim bolestima ( reumatoidni artritis/ RA, sistemski lupus eritematosus itd.), te dismenorejom. Navedena stanja su se u prošlosti referirala kao sekundarni sindrom fibromialgije, budući da se smatralo kako su ona uvod u razvoj tipične slike bolesti, no danas je takva podjela na primarnu i sekundarnu fibromialgiju napuštena. S druge strane, u nekih pacijenata postoji podatak o kroničnom bolnom regionalnom sindromu u povijesti bolesti prije nastupa same fibromialgije.

### **5.6. Utjecaj na sveopće zdravlje i kvalitetu života te socijalna komponenta (teret)**

Oštećeno fiziološko funkcioniranje uz emocionalnu komponentu u vidu patnje nepovoljno utječu na kvalitetu bolesnikova života. Oko polovice bolesnika navodi poteškoće sa svakodnevnim dnevnim aktivnostima, a njih 30-40% je primorano prestati raditi ili promijeniti posao. Nadodamo li k tome još manjak podrške od strane obitelji, prijatelja i „odbacivanje“ od strane zdravstva u vidu previše kasno postavljene dijagnoze nakon upućivanja brojnim specijalistima po nekoliko godina, uviđamo kompleksnost začaranog kruga ove bolesti.

Učinjena je i usporedba kvalitete života ljudi iz opće populacije sa bolesnicima koji boluju od RA, OA (osteoartritisa) i FMS uporabom upitnika „Short Form-36“ koji ispituje 8 komponenti koje utječu na kvalitetu življenja te je ustanovljeno kako su bolesnici imali znatno niže rezultate od zdrave populacije, a oni sa FMS su prednjačili sa najnižom ocjenom mentalnog zdravlja unutar skupine bolesnika. Nadalje, u jednoj je studiji ustanovljen značajno veći Nottingham Health Profile rezultat kod FMS naspram zdrave populacije, što indicira na slabiji status općeg zdravlja pojedinca. Nottingham Health Profile rezultati ujedno koreliraju sa aktivnošću bolesti mjerenom pomoću zbroja osjetljivih točaka na tijelu, Fibromyalgia Impact Questionnaire i Health Assessment Questionnaire (HAQ) (v. sliku 1), kao što korelira i sa kroničnošću bolesti (viši, odnosno po ocjeni zdravlja nepovoljniji rezultat kod duljeg trajanja). U našoj analizi podataka od stacionarnih pacijenata sa FMS liječenih u KBC Rijeka

korištena je HAQ ljestvica te je prosječan zbroj bodova iznosio 1,63 što ukazuje na beznačajnu nesposobnost uzrokovanu bolešću pri svakodnevnim aktivnostima.

Variable	Without any difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
Dress yourself, including tying shoelaces and performing buttons	0	1	2	3
Get in and out of bed	0	1	2	3
Lift full glass or cup to your mouth	0	1	2	3
Walk outdoors on flat ground	0	1	2	3
Wash and dry your entire body	0	1	2	3
Bend down to pick up clothing from the floor	0	1	2	3
Turn tabs on and off	0	1	2	3
Get in and out of car	0	1	2	3

Slika 1: Primjer HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire). Upitnik se sastoji od 8 skupina pitanja o: oblačenju, ustajanju, hranjenju, hodaњу, provođenju higijene, doseganju predmeta, hvatu šakom, dnevnim aktivnostima. Minimalan zbroj bodova jest 0, a maksimala 24. Boduje se na način da se svakoj skupini dodijeli najveći izabrani broj na pitanja iz skupine te se ti brojevi zatim zbroje dajući konačan rezultata. Što je rezultat brojčano viši, to je veća nesposobnost uzrokovana bolešću. Preuzeto sa:

[https://www.mmj.eg.net/viewimage.asp?img=MenoufiaMedJ\\_2015\\_28\\_2\\_319\\_163879\\_t2.jpg](https://www.mmj.eg.net/viewimage.asp?img=MenoufiaMedJ_2015_28_2_319_163879_t2.jpg)

## 5.7. Postavljanje dijagnoze fibromialgije

Postavljanje dijagnoze fibromialgije temelji se na navedenim specifičnostima iz bolesnikove anamneze, kliničkoj slici te isključivanjem drugih bolesti i stanja koje diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir.

### 5.7.1. Kliničko postavljanje dijagnoze

Danas se za postavljanje dijagnoze FMS više ne koristimo kliničkim pregledom kao što se to radilo po ACR smjernicama iz 1990. Njih su zamijenile ACR smjernice iz 2010. temeljene na najrecentnijim studijama. No, one su ipak bile samo preliminarna verzija nakon koje je danas aktualna verzija ACR smjernica iz 2011. prema kojoj se koristimo kriterijima:

- prisutnosti bolnosti koja je rasprostranjena (generalizirana)
- trajanja simptoma (u periodu od barem 3 mjeseca)
- isključenjem drugih uzroka bolnih stanja
- spisom simproma (WPI i SSS) koji je zamijenio metodu brojanja bolnih točaka tijela

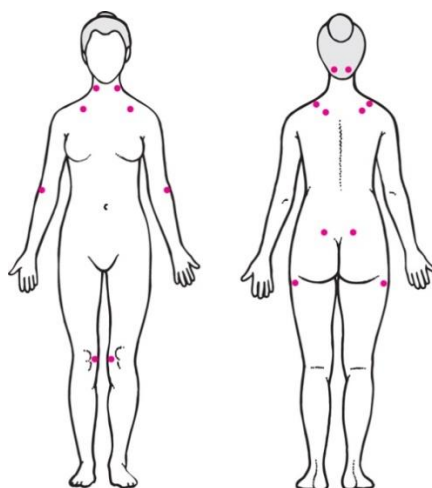
Kod indeksa rasprostranjenosti boli (*eng. Widespread Pain Index, WPI*) zamoli se pacijenta da pokaže regije tijela (maksimalno ih ima 19) u kojima je tijekom prethodnog tjedna osjetio bol. Svaka navedena regija dobiva broj 1 pa prema tome ukupan WPI zbroj može iznositi 0-19.

Ljestvica jačine simptoma (*eng. Symptom Severity Scale, SSS*) predstavlja zbroj intenziteta triju simptoma (umor, neoporavljajući san, konitivne poteškoće) uz opće generalizirane somatske simptome. Svako od prva tri navedena simptoma boduje se 0-3 (0= bez poteškoća, 1= neznatne ili blage poteškoće, uglavnom blage i intermitentne, 3= ozbiljne, sveprožimajuće, kontinuirane, životno uznemiravajuće poteškoće tijekom posljednjih tjedan dana). Opseg generaliziranih somatskih simptoma također se boduje 0-3 (0= bez simptoma, 1= nekoliko simptoma, 2= umjeren broj simptoma, 3= mnogo simptoma). Somatski simptomi koji pritom ulaze u obzir su: mialgija, malaksalost/ulor, salabost mišića, utrnulost/trnjenje, problemi pamćenja ili kognicije, glavobole, vrtoglavica, zamućen vid, suhe oči, zvonjenje u ušima, napadi nalik epileptičnim, gubitak/ promjena okusa, IBS, grčevi/ bolnost abdomena, bolovi u gornjem dijelu abdomena, žgaravica, gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opstipacija, proljev, suha usta, oralne ulceracije, nesаница, razdražljivost, bolovi u grudima, depresija, povišena tjelesna temperatura, auskultatorni ficuci nad plućima, dispneja (kratkoća daha), Raynaudov fenomen, svrab, osip/ modrice, preosjetljivost na Sunčevu svjetlost, ispadanje kose, učestalo ili bolno uriniranje, spazmi mokraćnog mjehura. Konačni SSS zbroj kreće se 0-12.

Uzevši navedeno u obzir, pacijet zadovoljava kriterije za dijagnozu fibromialgije ukoliko su  $WPI > 7$  i  $SSS > 5$  ili  $WPI 3-6$  i  $SSS > 9$ .

Današnji kriteriji sa  $WPI$  i  $SSS$  pokazuju veću pouzdanost od prijašnjih iz 1990. te  $SSS$  može pozluziti i u svrhu praćenja bolesti budući da uključuje karakteristična obilježja FMS.

Prije je za postavljanje dijagnoze fibromialgije bio nužan pozitivitet dvaju kriterija: difuzna bolnost na palpaciju barem 11 od 18 prikazanih osjetljivih točaka po kriterijima ACR iz 1990. te minimalno trajanje od 3 mjeseca. Zahvaćene točke morale su biti bilateralno smještene te ispod i iznad struka. Trebala je biti prisutna i zahvaćenost aksijalnog skeleta (vratna kralježnica ili prednja strana prsiju ili torakalna kralježnica ili križa). Sama palpacija vrši se pritiskom od oko 4 kg (primjena podrazumijeva količinu sile pritiska dovoljnu da fiziološki eritem ispod nokta ispitivača probljedi). Ukoliko primjenjena sila manja od 4 kg izazva bol, točka se smatra pozitivnom. Navedene osjetljive točke kod FMS simetrično su raspoređene na zatiljku, donjem dijelu vrata, trapeziusima, povrhu mišića supraspinatusa, drugog rebra, lateralnih epikondila lakta, gluteusa, velikih trohantera i medijalnih masnih jastučića koljena (Hoffovih tjelešca masnog tkiva) (v.sliku 2).



Slika 2: Mapa bolnih točaka kod fibromialgije (preuzeto sa <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-misica-kostiju-i-vezivnog-tkiva/burzitis-tendinitis-i-fibromialgija/fibromialgija>)

Razvijen je i brzi *screening* test (FiRST- *fibromyalgia rapid screening tool*) kako bi olakšao probir među pacijentima sa kroničnom rasprostranjenom boli. Sastoji se od 6 pitanja, od kojih 5 pozitivno odgovorenih sugerira na FMS sa senzitivnošću i specifičnošću većom od 80%. Pitanja se odnose na rasprostranjenu bol, umor, karakteristike boli, ostale abnormalne senzacije uz bolnost, funkcionalne somatske simptome i probleme sa snom i kognicijom. Sam test je koristan i za detektiranje supostojećeg FMS u pacijenata sa upalnim reumatskim bolestima.

Za arhivu podataka korištenih za našu analizu stacionarnih pacijenata sa FMS korišteni su još upitnici FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) za procjenu umora i VAS (vizualno-analoga skala) za procjenu boli. FACIT-F jest upitnik od 40 stavki koji procjenjuje pacijentovu samoprocjenu umora i njegov utjecaj na svakodnevnu aktivnost i funkcioniranje. VAS jest mjerilo kojim se pokušava objektivno odrediti subjektivan dojam bolesnika o pojedinom simptomu, odnosno dojam o bolnosti te se rangira od 0 (bez osjeta boli) do 10 (najgora moguća bol koja je jedva izdržljiva).

#### 5.7.2. Laboratorijski nalazi

Potrebno je učiniti osnovne laboratorijske pretrage KKS (kompletne krvne slike) i biokemijske pretrage krvi, odrediti SE, CRP, CK, testove bubrežne i jetrene funkcije, TSH, T3, T4, razine vitamina D, anti-HCV ne bi li se isključile alternativne dijagnoze koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir (v. daljnji tekst).

Nalaz reumatoidnog faktora (RF) te antinuklearnih protutijela (ANA) obično je negativan kod FMS te je neopravdano njihovo ordiniranje, osim ukoliko ne postoji visoka sumnja na RA ili bolest vezivnoga tkiva (*eng. Connective tissue disease, CTD*) koji mogu koegzistirati u pacijenta sa obilježjima FMS. Pritom valja imati na umu kako blago pozitivan RF i ANA nalaz nije slučajnost u zdravih pojedinaca.

Virološka serologija se također rutinski ne ordinira, osim ako nisu prisutni znakovi akutne zaraze (npr. vrućica). Slično tome, serologija na Lajmsku bolest također nije nužna rutinski, osim u slučajevima adekvatne epidemiološke anamneze.

### 5.7.3. Ostale dijagnostičke metode

Ponekad su pretrage poput ultrazvika (UZV), rendgena (RTG), kompjutorizirane tomografije (CT), magnetne rezonance (MR) i nuklearne pretrage (scintigrafija) također neizostavne pri obradi pacijenta sa suspekciom na FMS. Uz njih ponekad je potrebno učiniti i EMNG radi isključenja neuromišićnih bolesti. Biopsijom mišića dobiva se normalan patohistološki nalaz.

Slikovne metode prikaza mozga pokazale su specifične obrasce osjeta u vidu centralne senzitivizacije. SPECT-om (*Single-photon emission computed tomography*) je dokazan reduciraniji protok krvi u talamusu i kaudalnom tijelu te reduciraniji protok od uobičajenog prilikom primjene bolnog podražaja (pritisak do 4 kg u FMS pacijenata). fMRI-jem je dokazan osjet boli u moždanoj kori pacijeta prilikom apliciranja njemu bolnog podražaja na odgovarajućem dijelu tijela. Ove metode dokazale su kako bol koju osjeća pacijet sa FMS nije samo „u njegovoj glavi“.

### 5.7.4. Na što valja paziti prilikom postavljanja dijagnoze fibromialgije

Iako bi pacijent sa FMS nedovoljno upućenom liječniku djelovao više kao psihijatrijski slučaj, to nije u potpunosti tako. Istina je da ti pacijenti imaju psihološku stranu bolesti (pri čemu je incidencija depresije ili anksioznosti najveća među onima koji se liječe od FMS na sekundarnoj razini zdravstvene zaštite), ali njihov je afekt uvjetovan i razinom edukacije o svojoj dijagnozi (ukoliko im je ona uopće i dana). To potvrđuje i jedno istraživanje iz Velike Britanije gdje je ustanovljeno kako se korištenje zdravstvene skrbi u pacijenata sa FMS značajno smanjilo nakon što im je dana adekvatna dijagnoza te su educirani o svojoj bolesti.

## 5.8. Diferencijalna dijagnoza

Moguće bolesti i stanja koja koreliraju sa fibromialgijom su: CFS, bolesti štitnjače, anemija, šećerna bolest tip 2 (DM2), sistemski lupus erythematosus (SLE), reumatoidni artritis (RA), polimiagria reumathica, aksijalni spondiloartritis, CTD, polimiozitis/ dermatomiozitis (PM/DM), afektivni poremećaji, psihogena bol, maskirana depresija, sindrom kronične zdjelične boli itd.

Treba obratiti pažnju da određeni simptomi poput mialgije, artralgije, rabdomiolize, umora itd. Mogu biti rezultat primjene nekih od lijekova navedenih u potglavlju 5.8.6.

Usprkos naizgled bezazlene kliničke slike kod FMS, svakako bi trebalo posumnjati na druga stanja od kojih neka mogu biti i životno ugrožavajuća. U tom vidu treba isključiti hipotireozu, polimialgiju reumatiku, RA i druge autoimune bolesti, a također je moguće da se radi o atipičnoj grudnoj boli, multiploj kemijskoj senzitivnosti, vulvodiniji ili vulvarnom vestibulitisu. Nadalje, simptom umora može biti prvi znak zaraze virusom hepatitisa C. Valja isključiti i Addisonovu bolest (pri kojoj se javlja malaksalost zbog hipoglikemije, hipovolemije/ dehidracije te neprimjerene neuromišićne funkcije), hiperparatireoidizam, anksiozni poremećaj vezan uz bolest (tj. hipohondrijazu), pacijentovo simuliranje, poremećaje osobnosti i PTSP.

### 5.8.1. Sindrom kroničnog umora

Sindrom kroničnog umora (*eng. Chronic fatigue syndrome, CFS*) je zasigurno u najužem diferencijalno-dijagnostičkom obziru kod bolesnika sa FMS, budući da zajedno dijele slične simptome poput boli, umora, utjecaja bolesti na raspoloženje, zahvaćenost kognitivnog funkcioniranja, loše kvalitete sna i povećane osjetljivosti te ćemo ga stoga detaljnije obraditi naspram drugih stanja koja također dolaze diferencijalnodijagnostički u obzir. Ono što razlikuje CFS od FMS jest nagli početak koji je obično uzrokovan virozom ili nekom bolešću



sa simptomima nalik gripi, no odsutnost takvog nastupa ne isključuje njegovu dijagnozu. Bez obzira na navedeno, smatra se kako je veća učestalost generalizirane malaksalosti ili simptoma nalik gripi (grlobolja, bolni limfni čvorovi) u CFS nego u FMS te ga se stoga često još i naziva „postviroznim sindromom umora“. Osim viroze, nagli nastup umora može biti provociran neoliko mjeseci nakon nekog stresnog događaja. CFS se također dijagnosticira temeljem kliničke slike u kojoj je umor prisutan konstantno i/ ili rekurira tijekom više od 6 mjeseci te dovodi do redukcije pacijentovih svakodnevnih aktivnosti; pogoršava se na fizičku aktivnost te je nepoveziv sa bilo kojim drugim stanjem. Opširniji kriteriji za dijagnosticiranje CFS su, uz prethodno navedene, još i mialgija, glavobolja, hipersenzitivnost i nekvalitetan san. Isključni kriteriji za dijagnosticiranje CFS su psihotična, melankolična ili bipolarna depresiva stanja, psihotični poremećaji, demencija i poremećaji hranjenja. Obzirom na dosad navedeno, FMS i CFS imaju mnogo zajedničkih kliničkih obilježja, ipak se smatra kako se razlikuju u tri pojedinosti- nastupu bolesti, vodećem simptomu i opširnijim dijagnostičkim kriterijima. Nastup bolesti kod CFS je nagao, dok je kod FMS postepen. Vodeći simptom kod CFS jest umor, dok je kod FMS bol. CFS-u najčešće prethodi nekakva viroza nalik gripi te često po preboljenju početne viroze nalazimo rezidualnu grlobolju i bolne limfne čvorove uz ili bez limfadenopatije, dok je infektološka etiologija kod FMS gotovo nemoguća, osim u slučaju borelioze.

#### 5.8.2. Sistemski lupus eritematosus (SLE)

SLE i FMS dijele mnogo sličnih obilježja, počevši od kroniciteta, sličnih simptoma te otežanog i kasnog davanja pravovaljane dijagnoze. Dodatni otežavajući čimbenik jest taj da često mogu i koegzistirati te se smatra da oko 50% bolesnika sa SLE imaju i FMS. S druge strane, metotreksat i biološka terapija primjenjivana kod SLE mogu kao nuspojavu imati mialgiju što pak može pobuditi lažne sumnje na FMS. Sve u svemu, SLE jest autoimuna bolest koja uzrokuje sustavnu upalu i može zahvatiti bilo koji organ tijela, dok je FMS

poremećaj koji uzrokuje raširenu kroničnu bol i osjetljivost te nije autoimune etiologije. Zajednički simptomi koji se pojavljuju u oba stanja su bolnost, poteškoće sa mentalnim funkcioniranjem, umor i glavobolje. Tranzitornost boli kod FMS je ključno obilježje bolnosti koja je pak kod lupusa stalna te prolazi jedino na odgovarajuću terapiju. S druge strane, umor nije prolazan kod FMS, a kod SLE se može pojaviti jedino tijekom faze egzacerbacije. Dok je oslabljeno mentalno funkcioniranje rijedak slučaj kod SLE, glavobolje predstavljaju čest nalaz te ukazuju na zahvaćenost krvnih žila glave (vaskulitisom). One ne prolaze na NSAID, dok kod FMS njihovom primjenom nastupa poboljšanje.

### 5.8.3. Lajmska boreliozna

Lajmsku bolest ili boreliozu uzrokuje spiroheta *Borrelia burgdorferi*, a prenosi se krpeljima (tzv. šumski krpeljem, *Ixodes ricinus*), odnosno uzročnik se izlučuje u ljudsko tijelo iz krpeljeveva probavnog trakta prilikom njegova hranjenja. Prema tome, prilikom vađenja valja što manje manipulirati krpeljem kako se ne bi gnječio pa u agoniji „povratio“ boreliu u tijelo (treba ga lagano pincetom izvući bez gnječenja, a ne pribjegavati drugim čestim, ali neučinkovitim metodama poput paljenja krpelja, premazivanja uljem ili alkoholom itd.). Prema zemljopisnoj rasprostranjenosti najveći broj oboljelih u Hrvatskoj od Lajmske bolesti zabilježen je u Zagorju, Međimurju, Koprivničko-križevačkoj županiji, a zatim i u gradu Zagrebu i okolici Zagreba. Bolest počinje tipičnim promjenama na koži- eritema migrans, te ukoliko nije prepoznata i liječenja doksiciklinom (ceftriaksonom kasnije kod težih slučajeva), uzrokuje neurološke sekvele uz moguće zahvaćanje srca i zglobova. Dakle, nakon početnog stadija bolesti koji se manifestira lokalnom eritematoznom makulom ili papulom, nastupa diseminacija uzročnika te se kožne promjene sele tijelom („migrans“). U tom kasnijem stadiju pojavljuju se simptomi od kojih neki mogu biti poveznica sa FMS; opća slabost, umor, zimica, temperatura, glavobolja, ukočenosti vrata, mialgije i artralgije (koje u nekih bolesnika mogu biti vrlo izražene, ali je to rijedak slučaj). U konačnici, pronađena je

jedna kohortna studija iz 1992. koja je od 15-ero pacijenata sa pozitivnim nalazima borelioze koji su razvili simptome fibromialgije (muskuloskeletna bol, bolne točke, disestezija, potreškoće pamćenja, iscrpljujući umor) dovela u uzročno-posljedičnu vezu infekciju *B. Burgdorferi* sa razvojem FMS, te je donesen zaključak kako se antibiotskom terapijom ne može utjecati na sekvele neuromuskuloskeletnog sustava.

#### 5.8.4. RA, CTD te druge organospecifične i sistemske autoimune bolesti veziva

Pacijenti sa FMS obično nemaju abnormalan klinički nalaz (osim osjetljivosti i bolnosti zahvaćenih točaka), dok oni sa RA ili CTD obično navode pad tjelesne težine bez nekog jasnog uzroka te povišenu tjelesnu temperaturu. Budući da se kod FMS radi o ekstraartikularnom reumatskom stanju, svaki kliničar će nastojat isključiti ekstraartikularne manifestacije kod RA putem testa na reuma faktor (RF). RF je pozitivan u 80% slučajeva RA, no pozitivan je i u 5% zdravih osoba kao i u 15% osoba starije populacije bez RA te ga stoga ipak valja prvenstveno koristiti kao test za potvrđivanje RA uz ostale dijagnostičke nalaze, a ne kao test probira na RA. Također, u pacijenata sa FMS neće biti prisutni sinovitis, ograničene pasivne kretnje zglobova, osip ili prisutnost specifičnih protutijela kod imunoloških pretraga.

Nadodajmo kako kod pacijenata sa stacionarnog liječenja u KBC Rijeka nije ustanovljena nijedna druga reumatska bolest upalne etiologije, već samo degenerativne.

#### 5.8.5. Psihogeni bol

Psihogeni bol (nazivana još i perzistirajući somatoformni bolni poremećaj, atipična bol, psihalgija, idiopatski bolni poremećaj) jest bol koju nije moguće u potpunosti objasniti tjelesnim procesima ili fiziološkim poremećajima, a posljedica emocionalnog konflikta ili nekih vanjskih problema i događaja. Može biti lokalizirana na jednom ili više područja tijela te varira sukladno raspoloženju ili vanjskim čimbenicima. Naspram nje, tjelesna bol (koja je

dokazana i kod FMS putem neuroimaginga) nije kontinuirana te pretežno jenjava pri primjeni analgetika, dok psihogena ne. Nju tretiramo anksioliticima i antidepresivima (TCA i SSRI). Osim bolnosti, poveznica sa FMS jest ta da se psihogena bol također javlja češće u žena između 40 i 50 godina starosti. U svakom slučaju, nikad se ne smije sumnjati u realno postojanje boli te treba isključiti sva ostala bolna stanja te pacijenta prepustiti stručnjacima (spec. psihijatrije).

#### 5.8.6. Mialgija kao nuspojava lijekova

Mialgija kao nuspojava lijekova susreće se pretežno kod primjene statina, citostatika (metotreksat), biološke terapije (npr. ekulizumab, infliksimab), antipsihotika (aripirazol-uzrokuje često i ukočenost, rabdomiolizu), antihipertenziva (Almirincomb: perindopril u kombinaciji sa amlodipinom) ili antivirusika (abakavir, ganciklovir, lamivudin i dr.). Prema tome, pri uporabi navedenih i sličnih lijekova valja prvo pomišljati kako se radi o nuspojavi lijeka.

### 5.9. Terapija

Kako je FMS sindrom sa širokim spektrom mogućih simptoma, terapija mora biti pripisana individualno obuhvaćajući potrebe i najsignifikantnije simptome ponaosob. Najbolja strategija jest multidisciplinarni pristup sa nefarmakološkim i farmakološkim liječenjem uz dobro isplaniran program primjene propisanih metoda budući da je vrlo vjerojatno kako samo jedna metoda neće pokazati puno uspjeha u poboljšanju sveukupne kliničke slike.

#### 5.9.1. Nefarmakološko liječenje fibromialgije

Nefarmakološke mjere liječenja FMS (tablica 2) zauzimaju podjednako važno mjesto kao i farmakološke, budući da ne postoji zlatni standard u liječenju navedenog stanja. One obuhvaćaju: edukaciju pacijenta, tjelovježbu, fizioterapiju, terapiju ultrazvukom, laserom, elektroterapiju, magnetoterapiju, kognitivno-bihevioralnu terapiju, akupunkturu,

homeopatiju, muzičke vibracije te promjene prehrane. Navedene intervencije su uglavnom bezopasne i ne postoji vremensko ograničenje njihove primjene. Stoga ih je EULAR preporučio kao samostalnu terapiju ili kao dodatak farmakološkom liječenju (v. daljnji tekst i potpoglavlje 5.9.3.).

Edukacija pacijenta je ključna kako bi se osoba mogla adaptirati na svakodnevni život s boli. Treba naglasiti kako se radi o kroničnom stanju za kojeg trenutno nema trajnog terapijskog rješenja te je bitno da osoba shvati kako su mali izgledi da će simptomi u potpunosti s vremenom i uz liječenje nestati. Time omogućavamo bolju dugoročnu prognozu sa davanjem realističnih očekivanja pacijentu te smanjujemo mogućnost naknadnog pogoršanja stanja.

Što se tiče tjelovježbe, preferiraju se i aerobne i vježbe sa umjerenim opterećenjem, i to usprkos boli koju će osoba pritom dodatno osjetiti (osobito u samom početku vježbanja) jer benefiti nadilaze tu smetnju (uočen je učinak u vidu poboljšanja fizičke funkcije i aerobne fizičke spremnosti, smanjenja broja bolnih točaka i boljeg sveopćeg stanja). Stoga treba razuvjeriti pacijenta kako bol nije znak štetnosti kineziterapije za njegovo zdravlje, već naprotiv, kako tjelovježba samo donosi prednosti u nošenju sa bolešću. Kineziterapija se preporuča u kombinaciji sa krio- ili termoterapijom, terapijom laserom, magnetoterapijom i terapiju ultrazvukom. Opcije za vrstu tjelovježbe su brojne, a iznimno privlačnom se pokazala hidroterapija, i to u bazenima sa toplom vodom (pritom, benefiti se uočavaju već i samim stajanjem u bazenu zbog učinka topline i uzgona koji rasterećuje osteomuskularni sustav od gravitacije). Hidroterapija postiže, između ostalog, poboljšanje cirkulacije (otplavlivanje metabolita koji kemijski stimuliraju nocicepciju; npr. laktat kod ishemičnih spastičnih mišića), poboljšanje mišićne snage narušene u kroničnim bolnim stanjima, smanjenje mišićne spazma i boli prisutnih u FMS.

Termoterapija je metoda izbora za sva stanja kronične boli, no valja imati na umu kako je potreban izniman oprez sa toplom (imerzijskom) hidroterapijom kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima (zbog mogućeg zatajenja srca ukoliko je dekompenzacija latentna) ili sa plućnim bolestima! Stoga kod tih stanja temperatura vode ne bi smjela prelaziti 38°C te bi se vitalni parametri trebali pratiti (bolesnih kod imarzijske terapije općenito nikad ne bi smio ostati sam bez nadzora). Krioterapija (metode kriomasaže, kriobloga, kriokupki, kriokinetička metoda, kriokompresijska jedinica te evaporacijski raspršivači) inhibira živčanu podražljivost, usporava provođenje akcijskog potencijala duž živca, no također djeluje i podražajno. Unutar prvih 10-15 minuta od primjene kriomasaže povećava se prag boli sa učinkom analgezije koja traje 30 minuta sa maksimalnim učinkom neposredno nakon njene primjene, jer je za hlađenje dubljih struktura od kože potrebno oko 20-30 minuta. Terapijski raspon pada temperature kože je 12-15°C, a pad ne smije spustiti temperaturu kože ispod 15°C zbog opasnosti od krioozljede.

Terapija ultrazvukom (UZ) također spada u metode termoterapije (kao i kratkovalna dijatermija) jer se ultrazvučni valovi (oblik mehaničke energije) pretvaraju u toplinsku energiju. Tkiva sa mnogo proteina u svom sastavu (vezivo, mišići, živci) najbolje apsorbiraju UZ valove, a njihov je učinak najveći upravo na mjestima najveće refleksije (granica mekih tkiva, tj. mišića i kosti). Osim toplinskog učinka, UZ ima još biostimulirajući učinak na regeneraciju tkiva te učinak mikromasaže, a u vidu liječenja FMS koristi se njegovo analgezijsko i relaksirajuće (spazmolitičko) djelovanje.

U fizikalnoj medicini i reumatologiji upotrebljavaju se laseri iz skupine lasera male izlazne snage (*eng. Low level laser therapy, LLLT*) koji nemaju termičke učinke niti oštećuju normalna tkiva. Oni imaju biomodulacijsko djelovanje, a u vidu liječenja FMS koriste se zbog svog povoljnog učinka na liječenje akutnih i kroničnih bolnih stanja te imunomodulatornog aspekta djelovanja poput smanjenja upale i smanjenja sinteze prostaglandina E2 te povećanja

fagocitoze od strane leukocita. Ovisno o željenoj dubini prodiranja laserskih zraka, koriste se dva tipa laserskih uređaja (helij-neonski i galij-aluminij-arsenidni laser) tehnikama izravnog čvrstog kontakta ili tehnikom mrežice, tehnikom skeniranja ili primjenom po bolnim/akupunkturnom točkama.

Pod elektrotterapijom u vidu liječenja boli kod FMS podrazumijevamo onu posrednu koja električnu energiju pretvara u neki drugi oblik, npr tolinu. Jednu od najčešće primjenjivanih elektroanalgetičkih metoda jest transkutana električna živčana stimulacija (TENS) sa primjenom niskovoltazne struje. Analgetički učinak elektroterapije općenito, kao i terapije sa UZ i toplinom/ hladnoćom (termo-/ krioterapijom), zasniva se prvenstveno na inhibiciji nocireceptora, modulaciji prijenosa boli na razini leđne moždine (tzv. „teorija nadzornog ulaza“) i povećanja razine endorfina u organizmu putem djelovanja na silazne inhibitorne puteve viših centara iz CNS-a. Tu bi se još dao pribrojiti i mehanizam perifernog puta analgezije sa antidromskim blokiranjem bolnih podražaja, no za takvo patofiziološko tumačenje TENS zasada nema snažnih znanstvenih dokaza. Postoji nekoliko vrsta TENS s obzirom na vrstu podražaja (konvekcionalni TENS sa djelovanjem na  $A\beta$ -vlakna; *Acupuncture-like TENS*, AL-TENS, sa djelovanjem na  $A\delta$  vlakana; visokofrekventni TENS te intenzivni kratkotrajni TENS), a s obzirom na indikaciju, za dobro lokaliziranu bol se koristi standardni TENS, dok se za kroničnu difuznu bol koristi niskofrekventni. Postignuta analgezija je najveća tijekom rada samog aparata, a produženi učinak u trajanju 2 do 18 sati nakon isključivanja aparata (njaduljekod AL-TENS) je to dulji što je stimulacija bila dulje aplicirana. U nekih bolesnika je zamijećeno kako TENS s vremenom gubi na učinkovitosti što se pripisuje prilagođavanju organizma na povećanu razinu endogenih opioda te se u tom slučaju preporuča promjena vrste podražaja (TENS-a) ili promjena položaja elektroda. Zbog loše kvalitete istraživanja studija o djelovanju TENS na akutnu i kroničnu bol nije se mogla značajnije potvrditi njegova učinkovitost koja je u praksi neosporna.

Ostale metode elektrototerapije sa analgezijskim učinkom uključuju primjenu galvanskih struja, dijadinamičke struje, interferentne struje, ultrapodražajne i visokovoltazne struje te elektromagnetoterapiju koja se jedina smije primjenjivati u pacijenata sa ugrađenim metalnim stranim tijelom, no ne i sa elektrostimulatorom što je općenita kontraindikacija za elektroterapijske metode.

Kognitivno-bihevioralna terapija je iduća metoda. Ona bi u doslovnom tumačenju glasila misaono-ponašajno liječenje. Bazira se na procesu u koji su aktivno uključeni i terapeut i klijent, a cilj je promjena ponašanja koja su uvjetovana vlastitim mislima. Usmjeren je na trenutna iskustva, mišljenja i stavove klijenta, a ne na neka (traumatična) iz njegove prošlosti. Pritom se koristi edukativnim metodama i različitim „domaćim zadaćama“ kako bi se postigla promjena načina razmišljanja, odnosno ponašanja. U vidu liječenja FMS, idealno ju je započeti u samom začetku liječenja ne bi li se pacijent dodatno samostalno uključio u proces liječenja, pronašao načine nošenja sa bolešću i pritom nastojao maksimalno doprinijeti ostvarenju rezultata sveukupne terapije.

Od nezapadnjačkih metoda liječenja boli osvrnuti ćemo se na akupunkturu, metodu uboda tankim iglicama do različite dubine na određenim akupunkturnim točkama koje su po istočnjačkim spoznajama smještene na meridijanima tijela kojima kola energija *Chi* ili *Qi*. Te točke većinski korespondiraju sa živčanim motornim točkama, a same iglice se ostavljaju inserirane netaknute, savinute ili priključene na niskovoltaznu struju. Točan mehanizam djelovanja ostaje nepoznat, no nastoji se protumačiti sa teorijom ulaza, hiperstimulacijskom teorijom, neurofarmakološkom i neurofiziološkom teorijom, teorijom autonomnog živčanog sustava, distrakcijskom i placebo teorijom. Da se radi o metodi liječenja koja pokazuje rezultate govori i činjenica da je NIH konsenzus 1997. odobrio učinak akupunkture pri liječenju postoperativne boli, u liječenju mučnine i povraćanja nakon kemoterapije, mučnine u trudnoći, postoperativne dentalne boli te je ustanovio kako može biti učinkovita kao



adjuvantna terapija ili kao dio kompleksnog liječenja stanja poput FMS, post-CVI, glavobolje, menstrualnih bolova, teniskog lakta, križbolja, sindroma karpalnog kanala, astme i ovisnosti.

Konceptom energije koja kola tijelom (*Chi*) koriste se i druge istočnjačke metode poput masaže koje su danas duboko inkorporirane u Zapadnom svijetu. Masaža ima mehaničke, refleksne, neurološke i psihičke učinke koji se koriste za smanjenje boli, relaksaciju, mobilizaciju tjelesnih tekućina, postizanje vazodilatacije ili adhezije mekih tkiva. Sukladno tome, očekivano je kako će primjena određenih tipova (*franc. effleurage, petrissage, tapotement; eng. deep-friction massage, shaking, vibration*) i načina masaže (akupresura, refleksologija, aurikuloterapija itd.) dovesti do isplavlivanja laktata, ali valja napomeuti kako je također nerijetka pojava tranzitornog povišenja razina mioglobina, kreatin-kinaze i laktat dehidrogenaze u serumu.

Za ostale nefarmakološke metode nema dovoljno dokaza za davanje čvrstih zaključaka i stručnih preporuka za primjenu kod FMS, stoga one ostaju na individualan izbor.

Popis nefarmakoloških postupaka liječenja fibromialgije
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edukacija pacijenta</li><li>• Stupnjevita tjelovježba</li><li>• Terapija u toploj vodi sa ili bez vježbi</li><li>• Kognitivno-bihevioralna terapija</li><li>• Opuštanje</li><li>• Rehabilitacija</li><li>• Fizioterapija</li><li>• Psihološka podrška</li></ul>

Tablica 2: Popis nefarmakoloških postupaka liječenja fibromialgije

### 5.9.2. Farmakološko liječenje fibromialgije

Kao u i slučaju nefarmakološkog liječenja FMS, i za farmakološko liječenje su provedene studije ne bi li se određeni lijekovi prikazani u tablici 3 uzeli u obzir pri liječenju.

Od analgetika je tramadol (opijatni analgetik) lijek prvog izbora zbog svog centralnog djelovanja na ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina koju blokira te zbog svog agonističkog djelovanja na  $\mu$ -opioidne receptore. Pritom valja biti oprezan sa propisivanjem zbog zlouporabe, ali i kod ukidanja lijeka gdje bi se postepeno trebala smanjivati doza prije samog prekida. Od ostalih sistemnih analgetika primjenjuju se morfin (centralni opioidni analgetik), lidokain (lokalni anestetik, antiaritmik) i ketamin (sedativ, analgetik), iako posljednja dva imaju upitni učinak na tretiranje kronične boli. NSAIL mogu biti korisni u kratkoročnom periodu liječenja boli, no u slučaju dugotrajnije primjene se ne preporučuju zbog svojih gastrointestinalnih nuspojava. U svakom slučaju, potrebno ih je kombinirati uz inhibitore protonske pumpe ne bi li se zaštitila želučana sluznica i spriječilo gastrointestinalno krvarenje.

Triciklički antidepresivi (TCA), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitori MAO (MAOI) i antagonisti serotonina (antagonisti 5HT<sub>3</sub> receptora) bi se također zbog svojih benefita trebali razmotriti kod FMS. Najčešće su propisivani TCA kod FMS zbog svog učinka na poboljšanje spavanja, umanjenja umora i boli, no manjak su im učestale antikolinergične nuspojave poput suhih ustiju, probavnih i neuropsihijatrijskih poteškoća. Primjenjuju se u manjim dozama (amitriptilin u dozi od 25 mg) od onih za liječenje depresivnih i drugih afektivnih stanja. S druge strane, SSRI zahtijevaju veće doze od onih za liječenje depresivnih stanja, no puno se bolje podnose od TCA. Dvojni inhibitori i SNRI pak uopće nemaju značajnijih nuspojava. Duloksetin je prvi SNRI propisan za liječenje FMS od strane FDA, a milnacipran je drugi po redu odobren. Oba lijeka se trebaju postupno uvesti u polovičnoj dozi te titrirati do terapijske

doze (60 mg za duloksetin, odnosno 50 mg za milacipran). Moguće noradrenergične nuspojave uključuju suha usta, hiperhidrozu, glavobolje, navale vrućine, palpitacije, konstipaciju, smanjenje apetita, somnolenciju, pojačano znojenje itd., no ne predstavljaju razlog za ukidanje terapije ukoliko se ona pokaže korisnom u liječenju. Konačno, antagonisti 5HT<sub>3</sub> receptora (ondansetron, tropisetron, dolasetron) pokazali su se korisnima u smanjenju broja bolnih točaka. Iako je terapijski učinak navedenih skupina antidepresiva neovisan o njihovom antidepresivnom djelovanju, pacijentima sa FMS u kojih je depresija vodeći simptom trebaju ipak prvo dobiti odgovarajuću antidepresivnu terapiju te se naknadno liječiti od boli.

Lijekovi koji se koriste za postherpetiču neuralgiju i za dijabetičku bolnu neuropatiju, pregabalin i gabapentin, su antiepileptici ( $\alpha_2$ -agonisti kalcijevih neuronskih kanala) koji se mogu primjenjivati i u liječenju FMS budući da imaju povoljni učinak na san, bol i umor. Njihove nuspojave su: vrtoglavica, somnolentnost, suha usta, edemi, konstipacija, dobivanje tjelesne mase i povišen apetit te bi posljednje dvije navedene osobito trebalo uzeti u obzir ukoliko se radi o pacijentu sa povišenim BMI s obzirom da je pretilost vrlo čest komorbiditet kod FMS.

Od ostalih skupina lijekova koriste se agonisti dopamina (pramipeksol) prvenstveno propisivani za Parkinsonovu bolest, no kod FMS se koriste zbog svog učinka na mezolimbčki sustav i kontrolu spavanja. Agonisti benzodiazepinskih receptora (zolpidem) se koriste radi učinka na san i umor, ali ne i za bol te bi se u svrhu liječenja FMS stoga trebali propisivati zajedno u kombinaciji sa drugim lijekovima analgetskog djelovanja. Nadalje, sintetska droga gama-hidroksibutirat (*ecstasy*) čije je generičko ime natrijev oksibat (Xyrem®), a licenciran je u SAD za liječenje narkolepsije, povećava trajanje spirovalnog (non-REM) spavanja i lučenje hormona rasta što je oboje defektno kod FMS. Ipak, njegovoj primjeni ne bi se smjelo pribjegavati zbog mogućnosti zlorabe i još kobnijih nuspojava (sindroma sustezanja, kome

i smrti). Bolja opcija za poboljšanje sna i redukciju boli jest centralni  $\alpha_2$ -agonist tizanidin koji smanjuje razine substance P. Pri njegovom propisivanju valja biti oprezan kod žena na oralnim kontraceptivima jer smanjuju njegov klirens iz tijela. S obzirom na ustanovljen manjak razina tireoidnih hormona kao i hormona rasta, proučavani su benefiti njihove primjene u FMS pacijenata koji su nedvojbeno ustanovljeni, no studije su bile male te za njihovo propisivanje to valja uzeti u obzir kao i moguće nuspojave njihova djelovanja.

Popis farmakoloških postupaka liječenja fibromialgije
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednostavni analgetici</li> <li>• Tramadol</li> <li>• Triciklički antidepresivi (TCA)</li> <li>• Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)</li> <li>• <math>\alpha_2</math>-agonisti</li> </ul>

Tablica 3: Popis farmakoloških postupaka liječenja fibromialgije

### 5.9.3. Smjernice od EULAR za liječenje fibromialgije iz 2017. godine

Multidisciplinarna skupina znanstvenika iz 12 zemalja provela je procijenu znanstveno utemeljenih dokaza u farmakološkom i nefarmakološkom liječenju fibromialgije sa naglaskom analize sistematičnih osvrta (publikacija) te meta-analiza. Svoje zaključke objavili su 2017. u časopisu *Annals of the Rheumatic Diseases*, a od dotičnih bismo istaknuli slijedeće dodatne koje nisu prethodno spomenute u tekstu: nisu preporučene neke od nefarmakoloških metoda (biofeedback, kapsaicin, hipnoterapija, masaža, S-adenozil metionin i dr.), strogo se ne preporuča manipulativna medicina (kiropraksa) kao ni terapija NSAIL, MAOI, SSRI, jakim opioidima i kortikosteroidima zbog manjka dokaza o efikasnosti uz ozbiljne moguće

nuspojave. Prema tome, razina dokaza i jačina preporuka za svaku metodu liječenja navedene su tablici 4.

Recommendation	Level of evidence	Grade	Strength of recommendation	Agreement (%)*
<i>Overarching principles</i>				
Optimal management requires prompt diagnosis. Full understanding of fibromyalgia requires comprehensive assessment of pain, function and psychosocial context. It should be recognised as a complex and heterogeneous condition where there is abnormal pain processing and other secondary features. In general, the management of FM should take the form of a graduated approach.	IV	D		100
Management of fibromyalgia should aim at improving health-related quality of life balancing benefit and risk of treatment that often requires a multidisciplinary approach with a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities tailored according to pain intensity, function, associated features (such as depression), fatigue, sleep disturbance and patient preferences and comorbidities; by shared decision-making with the patient. Initial management should focus on non-pharmacological therapies.	IV	D		100
<i>Specific recommendations</i>				
<i>Non-pharmacological management</i>				
Aerobic and strengthening exercise	Ia	A	Strong for	100
Cognitive behavioural therapies	Ia	A	Weak for	100
Multicomponent therapies	Ia	A	Weak for	93
Defined physical therapies: acupuncture or hydrotherapy	Ia	A	Weak for	93
Meditative movement therapies (qigong, yoga, tai chi) and mindfulness-based stress reduction	Ia	A	Weak for	71–73
<i>Pharmacological management</i>				
Amitriptyline (at low dose)	Ia	A	Weak for	100
Duloxetine or milnacipran	Ia	A	Weak for	100
Tramadol	Ib	A	Weak for	100
Pregabalin	Ia	A	Weak for	94
Cyclobenzaprine	Ia	A	Weak for	75

Tablica 4: EULAR smjernice za liječenje fibromialgije

## 5.10. Prognoza

U globalu, FMS je kronična bolest koja traje doživotno, iako su zapaženi rijetki slučajevi spontanog povlačenja. Liječenjem se može utjecati na poboljšanje simptoma, funkcija i kvalitete života, ali nažalost samo kratkoročno. Ishod je povoljniji u djece kao i u odraslih koji nastoje redovito vježbati i kretati se (očekivano poboljšanje unutar perioda od barem 2 godine), a nepovoljniji ukoliko je FMS-u prethodio nekakav veliki stresni događaj u životu ili teška invalidnost. Također, negativan ishod očekujemo prije u osoba koje su pesimistične glede svoga izlječenja te koje su se previše prepustile zdravstvenom sustavu dižući ruke od vlastitog angažmana u procesu liječenja.

S obzirom da se radi o kroničnom stanju, od iznimne je važnosti rana edukacija o bolesti te ohrabrivanje bolesnika na pozitivan stav uz davanje savjeta o mogućim strategijama nošenja sa svakodnevnim tegobama koje susreću. Pritom je najbolje uključivanje multidisciplinarnog

tima stručnjaka u brigu o bolesniku. Time osiguravamo pacijentova realna očekivanja od terapije kojima spriječavamo njegovo obeshrabrivanje i odustajanje, budući da su bolesnikova volja i kontinuitet provođenja svih navedenih oblika terapije ključni za postizanje poboljšanja zdravstvenog stanja.

### **5.11. Fibromialgija i njen ekonomski trošak zdravstvu**

Prosječan pacijent sa FMS godišnje posjeti svog obiteljskog liječnika oko 10 puta zbog svojih tegoba, a svake 3 godine bude zaprimljen na bolničko stacionarno liječenje. Sukladno tome, jasno je kako je godišnje liječenje FMS veliki teret zdravstvenom proračunu. U troškovima prednjači zbrinjavanje unutar sekundarne zdravstvene zaštite (hospitalizacije i liječenje u dnevnim bolnicama/ ambulantama), dok nimalo manja izdavanja nisu zapažena ni u primarnoj zdravstvenoj skrbi gdje su se sredstva najviše koristila za dijagnostičke testove te propisivanje lijekova, u konačnici. Usporedbe radi, postoji podatak iz 2004. prema kojemu je navedene godine zdravstveni trošak u Europi za liječenje FMS iznosio 5241 €, a sa druge strane za mnogo „ozbiljniji“ ankilozantni spondilitis 2373 €. FMS je čest razlog izostajanja s posla te uzimanja bolovanja, a godišnji troškovi zdravstvenog osiguranja su duplo veći od onih prosječnog korisnika.

Ponukana tim podacima, Velika Britanija je provela studiju nad 5 milijuna pacijenata iz baze podataka primarne zdravstvene zaštite i ustanovila kako je utilizacija zdravstvenih usluga od strane pacijenata sa FMS iznimno visoka, i to već 10 godina prije postavljanja same dijagnoze. Nakon postavljanja dijagnoze, broj uputnica, recepata i posjeta liječniku se gotovo prepолоvio. Time se došlo do zaključka kako pravovaljana i što ranija dijagnoza doprinosi dobroj edukaciji pacijenta i usmjerava liječnika na propisivanje odgovarajuće terapije bez

nepotrebnih dodatnih troškova. Navedena studija je izračunala kako bi se takvim idealnim sustavom zbrinjavanja godišnje moglo uštedjeti oko 200 € po pacijentu.

## **6. ZAKLJUČAK**

Kako je fibromialgija kronično vanzglobno stanje karakterizirano bolnošću, umorom, neadekvatnim snom, tzv. „moždanom maglom“ te u većini slučajeva i afektivnim poremećajima (depresijim), a nepoznate je etiologije, terapija je usmjerena na empirijsko pojedinačno rješavanje simptoma. Potpuno izlječenje jest gotovo nevjerojatno te je stoga velika važnost u edukaciji pacijenta i psihološkoj podršci i motivaciji kako bi se doživotno mogli nositi s bolešću. Dijagnoza ovog sindroma se postavlja klinički, a u slučaju nejasne slike poseže se za isključnim dijagnostičkim testovima i metodama.

## **7. SAŽETAK**

FMS je jedan od generaliziranih bolnih sindroma, uključujući CFS i sindrom višestrukog bursitis-tendinitisa. Radi se o najčešćem uzroku generalizirane boli koji pogađa 2% populacije s omjerom žena i muškaraca do 7: 1. Hiperalgija i alodinija karakteristike su ove difuzne boli koju često prati širok raspon simptoma uključujući umor, poremećaj spavanja, poteškoće kognicije te svakodnevnog funkcioniranja, sindrom iritabilnog crijeva, depresiju, ukočenost i još mnogo toga. FMS karakterizira nefunkcionalna bol, što je dokazano sa fMRI i detaljnim somatosenzornim ispitivanjima. To je heterogeni sindrom što se tiče simptoma. Depresija je česta, ali se ne javlja kod svih bolesnika. Bez obzira na ovaj podatak, raspoloženje bi trebalo procijeniti kod svih bolesnika. Za FMS ne postoji test ili patohistološki nalaz te se dijagnoza temelji na simptomima i isključenju drugih bolesti. Kriteriji Američkog fakulteta za reumatologiju (ACR) 1990. obično se koriste kao dijagnostički alat za FMS. Nedavno je ACR objavio dijagnostičke kriterije utemeljene na analizi FMS koji zahtijevaju prisutnost raširene

boli tijekom najmanje 3 mjeseca. Međutim, broj bolnih točaka u prvotnim kriterijima zamijenjeni su upitnicima sa popisom simptoma sadržanih u indeksu raširenosti boli i u ljestvici ozbiljnosti simptoma. Kako do postavljanja dijagnoze može proći i do 10 godina, medicinski troškovi su visoki i stoga je vrlo važno smanjiti ih sa konstruktivnim dijagnosticiranjem. Nefarmakološke intervencije (npr. stupnjevana tjelovježba i kupka s toplom vodom) su podjednako važne kao i one farmakološke opisane u preporukama EULAR-a. Pacijente treba upozoriti da bol može prolazno nastati pri počimanju vježbanja, ali treba ostati uporan. Ostale mogućnosti liječenja uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, opuštanje, rehabilitaciju, fizioterapiju i psihološku podršku, koje se mogu koristiti kod nekih pacijenata, a sam izbor ovisi o kliničkim manifestacijama.

## **SUMMARY**

Fibromyalgia is one of generalised pain syndromes including CFS and multiple bursitis-tendonitis syndrome. It's the most common cause of generalised pain affecting 2% of the population with a female to male ratio of up to 7:1. Hyperalgesia and allodynia are the characteristics of this diffuse pain which is often accompanied by a wide range of symptoms, including fatigue, sleep disturbance, functional impairment, cognitive dysfunction, variable bowel habits, depression, stiffness, and more. FMS is characterised by maladaptive pain which has been demonstrated by fMRI scan and detailed somatosensory testing. It is a heterogenous syndrome regarding the symptoms. Depression is common, but it does not occur in all patients. Regardless this information, mood should be assessed in all patients. There is no assay or pathological test for it and the diagnosis is based on symptoms and exclusion of other illnesses. The American College of Rheumatology (ACR) 1990 classification criteria are commonly used as a diagnostic tool for FMS. Recently, the ACR published survey based



diagnostic criteria for FMS which requires the presence of widespread pain for at least 3 months. However, tender point count has been replaced by a symptom checklist which includes the Widespread Pain Index and Symptom Severity Scale. As it can take up to 10 years before diagnosis, medical costs are high and thus it is very important to reduce them by a constructive diagnosis. Non-pharmacological interventions are important (e.g. graded exercise and warm water bath). Patients should be warned that pain may worsen transiently when starting exercise, but they should persevere. Other options include cognitive-behavioral therapy, relaxation, rehabilitation, physiotherapy and psychological support, which may be used in some patients. Pharmacological treatments, as described in the EULAR recommendations, may be useful adjuncts to non-pharmacological treatments and should be considered. Choice will depend on clinical manifestations.

## **8. LITERATURA**

1. Johannes W.J. Bijlsma J. et al. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. BMJ; 2012.
2. Đ. Babić-Naglić i sur. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. Guyton AC, Hall JE Tjelesni osjeti: II. Bol, glavobolja i toplinski osjeti. U: Guyton AC, Hall JE. Guyton i Hall medicinska fiziologija. 12 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 583-593.
4. Boomershine CS. Fibromyalgia differential diagnoses. *MedScape* [Internet] 23.4.2020. [citirano 28.5.2021.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/329838-differential#>

5. Fibromyalgia vs. Lupus: What's the Difference? *GHLF CreakyJoints*. [Internet] 11.7.2019. [citirano 26.5.2021.]. Dostupno na: <https://creakyjoints.org/symptoms/fibromyalgia-vs-lupus/>
6. 9 Diseases That Can Mimic Fibromyalgia (and Delay Your Diagnosis). *GHLF CreakyJoints*. [Internet] 9.2.2019. [citirano 26.5.2021.]. Dostupno na: <https://creakyjoints.org/about-arthritis/fibromyalgia/fibromyalgia-overview/fibromyalgia-misdiagnosis/>
7. Karras S, Rapti E., Matsoukas S., Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients* [Internet] 4.6.2021. 2016, 8(6), 343. [citirano 4.6.2021.] Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/6/343/htm>
8. Martínez-Lavín M. Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):783-787. doi: 10.1007/s10067-020-05528-z. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409721; PMCID: PMC7787228.
9. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 2:6-13. PMID: 18537457.
10. Dellwo A. Exercise for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *VerywellHealth*. [Internet] 2.6.2021. [ažurirano 09.05.2021.][citirano 2.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/exercise-for-fibromyalgia-chronic-fatigue-syndrome-716045>
11. Amris K, Choy E, Macfarlane G, Saarbrücken W. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. [Internet] 4.6.2021. 76(12):annrheumdis-2017-211587. [citirano 4.6.2021.] Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/316750888\\_EULAR\\_recommendations\\_for\\_management\\_of\\_fibromyalgia](https://www.researchgate.net/publication/316750888_EULAR_recommendations_for_management_of_fibromyalgia)

12. Light AR, White AT, Huguen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression of sensory, adrenergic and immune genes in chronic fatigue syndrome but not in normal subjects. *The Journal of Pain*. [Internet] 3.6.2021. 2009. 10(10) p. 1099-1112. [citirano 3.6.2021.] Dostupno na: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(09\)00574-4/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(09)00574-4/fulltext)
13. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):595-638. PMID: 11121511.
14. Khasar SG, Burkham J, Dina OA, Brown AS, Bogen O, Alessandri-Haber N, Green PG, Reichling DB, Levine JD. Stress induces a switch of intracellular signaling in sensory neurons in a model of generalized pain. *J Neurosci*. 2008 May 28;28(22):5721-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0256-08.2008. PMID: 18509033; PMCID: PMC2518401.
15. T. Jendričko. Perzistirajući somatoformni bolni poremećaj. *Belupo Zdravo budi*. [Internet] 2.6.2021. 2015. [citirano 2.6.2021.] Dostupno na: <https://www.zdravobudi.hr/clanak/psihijatrija/perzistirajuci-somatoformni-bolni-poremecaj-16657>
16. msd-prirucnici.hr [Internet] Split: Placebo, d. o. o. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik>

## 9. ŽIVOTOPIS

Martina Buršić rođena je 5.10.1996. u Rijeci. Uz školske aktivnosti, tijekom osnovne škole koju je pohađala u O.Š. Jurja Dobrile u Rovinju ostvarila je uspjehe na lokalnim i regionalnim natjecanjima iz geografije, šaha, dresurnog jahanja, ritmike te veslanja. U srednjoj školi Zvane Črnja Rovinj nastavlja sa ljubavlju prema sportu čiji vrhunac ostvaruje na

međunarodnim veslačkim regatama u Austriji i Italiji osvajanjem srebra i bronce. Paralelno sa sportom bavi se raznim vannastavnim aktivnostima poput vođenja radio emisije i sudjelovanja na raznim lingvističkim natjecajima. Svoje srednjoškolsko obrazovanje završava maturom sa prosječnim vrlo dobrim uspjehom te upisuje studij medicine na Sveučilištu u Rijeci na kojem sve godine polaže u roku. Uz rekreativno bavljenje sportom i školom plesa, opet se bavi vannastavnim aktivnostima i tijekom akademskog razdoblja- ovoga puta u sklopu studentske udruge CroMSIC gdje sudjeluje u raznim akcijama među građanstvom Rijeke od edukacijskih radionica za srednjoškolce do brojnih drugih organiziranih zdravstvenih inicijativa. Zabunom je odslušala i položila 1.5 ECTS bodova nastave koji joj se nažalost ne priznavaju, no to ju ne sprječava da paralelno sudjeluje u studentskoj sekciji izrade bolida na riječkom Tehničkom fakultetu gdje svoj doprinos ostvaruje u području marketinga. Ponukana trenutačnom situacijom, volontira u epidemiološkim inicijativama HZJZ u Rijeci čekajući diplomu.