

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za medicinsku rehabilitaciju¹
Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.74-002.77-092:615.8
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008507T

FIBROMIJALGIJA - SAVREMENI ASPEKTI PATOFIZIOLOGIJE, DIJAGNOZE I TRETMANA

FIBROMYALGIA-UP TO DATE ASPECTS OF PATOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Snežana TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ¹, Miroslava PJEVIĆ² i Ksenija BOŠKOVIĆ¹

Sažetak: Fibromijalgija je neartikularna bolest sa hroničnim spontanim mišićnoskeletnim bolovima i bolovima u 11 ili više od ukupno 18 specifičnih mesta (*tender points*) i pratećim sekundarnim simptomima: hronični zamor, jutarnja ukočenost, neokrepljujući san, afektivni i kognitivni poremećaji. Prevalencija fibromijalgije nije visoka, što je verovatno posledica nedovoljnog znanja, ignorisanja i potcenjivanja ove bolesti od zdravstvenih profesionalaca. Promenjen proces obrade bola glavni je doprinosnik patofiziološkom mehanizmu, koji potiče od brojnih neuroendokrinih, neurotransmiterskih i neurosenzornih poremećaja kod genetski predisponiranih osoba. Klinički identifikacioni kriterijumi, koji su usvojeni od Američkog koledža za reumatologiju 1990. godine, suštinski su pri postavljanju dijagnoze. Na osnovu primene nekih bodovnih sistema i skala potvrđuje se dijagnoza, evaluiraju tretman i kvalitet života. Fibromijalgija zahteva individualizovan, multidisciplinarni terapijski pristup, koji podrazumeva kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Farmakološko lečenje (antidepresivi, antikonvulzivi, konvencionalni analgetici) usmerava se ka poboljšanju simptoma, a ono nefarmakološko (aerobne fizičke vežbe, vežbe jačanja snage mišića, kognitivno-bihevioralna terapija) ka poboljšanju funkcionalnih posledica simptoma. Pomenuti tretman, aktivna uloga pacijenta i podrška okoline skoro uvek rezultiraju znatnim poboljšanjem.

Cljučne reči: Fibromijalgija + patofiziologija; Fibromijalgija + dijagnoza; Fibromijalgija + terapija; Hronične bolesti; Bol; Znaci i simptomi; Merenje jačine bola

Uvod

Fibromijalgija (FM) neartikularna je bolest sa širenim hroničnim (>3 meseca) spontanim mišićnim bolovima i bolovima u 11 ili više od ukupno 18 specifičnih anatomskih tačaka definisanih kao osetljive tačke (*tender points*, TP) [1]. Prateći nespecifični simptomi su: hronični zamor, neokrepljujući san, jutarnja ukočenost, afektivni i kognitivni poremećaji, a sve u odsustvu jasnog organskog uzroka.

Iako prevalencija fibromijalgije nije visoka i zahvata 1–3% opšte populacije, predominantno žene [2–4], smatra se da je niska prevalencija, u stvari, posledica nedovoljnog znanja, ignorisanja i potcenjivanja ove hronične bolesti, kako od medicinskih profesionalaca tako i od zdravstvenih autoriteta i šire javnosti. Iako je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1992. godine u Desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti prepoznala fibromijalgiju kao bolest (ICD-10, M-79-7), u Evropskoj zajednici FM još uvek nema svoj kod u službenom Šifarniku bolesti, što pacijentima koji boluju od nje isključuje mogućnost da i formalno dobiju dijagnozu. S tim u vezi, grupa evropskih eksperata uputila je 2008. godine Evropskom parlamentu na usvajanje dokument – pisanu Deklaraciju o fibromijalgiji, kako bi se ovo bolno stanje prepoznalo i označilo kao bolest. Time bi se olakšali uslovi ne samo u vezi sa postavljanjem

dijagnoze i poboljšanjem tretmana već i za dalja patofiziološka i epidemiološka istraživanja i edukaciju.

Radi povećanja nivoa opšte svesti i znanja o jedinstvenoj prirodi hroničnog bola kod fibromijalgije i ostvarivanja prava na dostupnost specifičnog tretmana i poboljšanja kvaliteta života, EFIC (*European Federation of IASP Chapters*) preduzeo je kampanju i nedelju 20–26. oktobra 2008. označio Evropskom nedeljom protiv fibromijalgije, a period od oktobra 2008. do oktobra 2009. Evropskom godinom protiv fibromijalgije.

Patofiziološki mehanizmi

Mada etiologija fibromijalgije nije razjašnjena, postignut je konsenzus da je promenjen proces obrade bola verovatno glavni doprinosnik patofiziološkom supstratu, koji je kompleksan, multifaktorski i potiče od neuroendokrinih, neurotransmiterskih i neurosenzornih poremećaja kod genetski predisponiranih osoba. Različiti stresori, fizički, psihički, infekcije, lekovi, mogu biti trigeri [5,6].

Neuroendokrini poremećaji nastaju na bazi poremećaja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine [7,8], što se manifestuje povećanom produkcijom oslobađajućeg faktora za kortikotropin (CRH) i neproporcionalno malim oslobađanjem kortizola iz

Skraćenice

FM	– fibromijalgija
ACR	– <i>American College of Rheumatology</i>
VAS	– vizuelno-analogni skala
EULAR	– <i>European League Against Rheumatism</i>
TCA	– triciklični antidepresivi
SNRI	– inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina
SSRI	– selektivni inhibitori preuzimanja serotonina
NMDA	– N-metil-D-aspartat
NSAIL	– nesteroidni antiinflamatorni lekovi

nadbubrežnih žlezda, što kod pacijenata sa FM izaziva hipoaktivni odgovor na stres (infekcija, fizička i/ili psihička trauma). Produkcije trijodtironina, tiroksina i hormona rasta su smanjene nasuprot povećanom oslobađanju oslobađajućeg hormona za tireotropin (TRH) i oslobađajućeg faktora za hormon rasta (GHRF). Pacijenti sa FM imaju izraženu perzistentnu simpatičku (kateholaminsku) hiperaktivnost sa paradoksalnim hipoaktivnim odgovorom na stres [7,8]. Stanje poremećene autonomne regulacije sigurno utiče na ispoljavanje fizičkih i psihičkih simptoma fibromijalgije.

Neurotransmiterski poremećaji manifestuju se u promenjenoj serumskoj i likvorskoj koncentraciji nekih neurotransmitera uključenih u transmisiju i modulaciju bola: smanjenje nivoa antinociceptivnih (serotonin, dopamin) i povećanje pronociceptivnih, ekscitatornih (supstancija P, nervni faktor rasta) neurotransmitera [6–8]. Iako postoje dokazi da neurotransmiterski poremećaji kao rezultat genskog polimorfizma u serotoninergičkim, dopaminergičkim i kateholaminergičkim sistemima imaju ulogu u etiologiji FM, potrebna su dalja istraživanja u ovom pravcu [6]. Veruje se da poremećaj serotoninergične neurotransmisije ima bitnu ulogu u patogenezi FM, a naročito se odnosi na manifestaciju bola, poremećaje sna i raspoloženja [9].

Neurosenzorni poremećaji ispoljavaju se u vidu promenjenog procesa obrade bola u kičmenoj moždini i mozgu. Pojačana aktivnost neurona zadnjih rogova kičmene moždine i aktivacija N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, centralno aferentno pojačavanje bola i smanjenje centralne descendente inhibicije (facilitacija) mehanizmi su koji ukazuju na stanje centralne senzitivizacije. Normalna modulacija bola posredovana je neurotransmiterima serotoninom i noradrenalinom (descendentni putevi mozga na neurone zadnjih rogova kičmene moždine). Pomeranjem modulacije prema facilitaciji, pojačava se senzorni „priliv“, što rezultira senzitivizacijom, a klinički se manifestuje difuznim bolnim stanjem u odsustvu periferne bolesti. Izražena je generalizovana hipersenzitivnost na bolne stimuluse, ne samo u spontanim bolnim mestima i tender tačkama već i u kontrolnim mestima, i sniženje praga bola za mehaničke, termičke, električne i hemijske stimuluse na koži, potkoži, mišićima. Snižen prag bola meren pomoću spinalnog nociceptivnog refleksa fleksije (NRF) ukazuje na to da kod pacijenata sa FM postoji stanje centralne hiperekscitabilnosti nociceptivnog sistema [10]. Simptomi centralne senzitivizacije su: alodinija (bol na dodir i druge stimuluse koji normalno ne izazivaju bol) i hiperalgezija (preteran od-

govor na minimalno bolne stimuluse) [11]. Nejasno je da li FM treba smatrati neuropatskim bolnim sindromom, ali novija istraživanja neuropatskog bola pomogla su boljem razumevanju mehanizma nastanka fibromijalgije [3,4].

Dijagnostički kriterijumi

Za dijagnozu fibromijalgije ne postoje specifični laboratorijski ili dijagnostički instrumenti, već klinički identifikacioni kriterijumi: subjektivne anamnestičke tegobe o raširenom hroničnom bolu i tender tačke utvrđene na osnovu fizikalnog pregleda. Ova dva kriterijuma primarna su za postavljanje dijagnoze [5] i predstavljaju zlatni standard.

Prema ACR-1990. (*The American College of Rheumatology*) [1], dva fundamentalna dijagnostička kriterijuma za FM su: 1. anamnestički podaci o raširenim, spontanim, hroničnim (najmanje tri meseca), simetričnim mišićnoskeletnim bolovima (ekstremiteti i trup), sa periodičnim egzacerbacijama bola jakog intenziteta, koji onesposobljava osobu u svakodnevnim aktivnostima i fizičkom funkcionisanju, pogoršavajući kvalitet života; 2. na osnovu fizikalnog pregleda lokalizovane tender tačke u devet simetričnih (bilateralnih) mesta (osetljivost u najmanje 11 od 18 tender tačaka na digitalnu palpaciju snagom od oko 4 kg/cm²). Tender tačke se lokalizuju u sledećim predelima: *okcipitalni* – subokcipitalna mišićna insercija; *donji cervikalni* – prednja strana intertransverzalnog prostora na nivou C5-C7; *trapezius* – sredina gornje ivice mišića; *supraspinatus* – iznad spine skapule na medijalnoj ivici; *drugo rebro* – na drugom kosto-hondralnom spoju, lateralno, gore; *lateralni epikondil* – 2 cm distalno od epikondila; *glutealni* – gornji spoljašnji kvadrant na prednjem mišićnom naboru; *veliki trohanter* – iza trohanterične prominencije; *koleno* – medijalno masno jastuče proksimalno liniji zgloba i kondila. Tender tačka se definiše kao mesto jake bolne osetljivosti mekih tkiva pri digitalnoj palpaciji u pomenutim predelima. Nasuprot triger tački (miofascijalni bolni sindrom), digitalnom palpacijom tender tačke ne izaziva se lokalni mišićni spazam i širenje bola. Tender tačka se smatra pozitivnom ako pacijent saopšti bol pri palpaciji. Ako pacijent saopšti bol pri palpaciji na mestima koja se koriste kao kontrola (dorzalna strana drugog interfalangealnog zgloba trećeg prsta, medijalna trećina klavikule, medijalni maleolus), dijagnoza FM je pod znakom pitanja i potrebno je konsultovati se sa psihijatrom.

Procena fibromijalgije

Prema Katzu i saradnicima [11], ACR kriterijumi imaju izvesna ograničenja, jer raširen spontani bol i postojanje tender tačaka nisu jedini nalazi kod FM koja je multisimptomatska. Pored bola kao vodećeg simptoma, ispoljeni su i sekundarni simptomi, čija je procena takođe neophodna i doprinosi potvrdi dijagnoze, evaluaciji tretmana i poboljšanju kvaliteta života [3].

Raširen, spontani mišićni bol, dubok, cepajući, ponekad probadajući sa periodičnim egzacerbacijama, svaki pacijent različito doživljava i opisuje, te se individualno procenjuje. Ispituje se lokalizacija, intenzitet i afektivna dimenzija bola. Samo pacijent može da saopšti koliko, kako i gde ga boli. Intenzitet bola je subjektivan, ali ga je moguće izmeriti na osnovu primene skale: *Vizuelno-analogne skale* (VAS), *Numeričke skale* (NRS) i *Verbalne skale* (VRS). Standardizovana višedimenzionalna skala, kojom se pored intenziteta ocenjuje i afektivna dimenzija bola, jeste *kratka forma McGillovog upitnika* (SF-MPQ) [13]. Lokalizacija bola se procenjuje i beleži na mapama tela ili dijagramima bola. Nalazi funkcionalnih neuroimidžing metoda kod pacijenata sa FM ukazuju na to da je više regiona mozga (u odnosu na zdrave pacijente) aktivirano kao odgovor na bolne i nebolne stimulacije, što ide u prilog hipotezi da FM potiče iz centralnog nervnog sistema [14].

Prateći nespecifični sekundarni funkcionalni simptomi su: dnevni fizički zamor, neokrepljujući san ili hronična insomnija, jutarnja ukočenost, kognitivni deficiti, kratkotrajni gubici memorije, emocionalni poremećaji, vrtoglavica, sinkopa, noćni bruksizam, utrnutost i dizestezijske u rukama i stopalima, abdominalni/pelvični bol, dijareja ili konstipacija. Iako ne mogu zameniti dobru anamnezu i fizikalni pregled, različite skale, upitnici i indeksi služe kao instrumenti za procenu funkcionalnih simptoma u cilju da se primene tretmani za najizraženije simptome kako bi se olakšao celokupni teret fibromijalgije. Zamor i san mogu da se procenjuju pomoću specifičnih VAS instrumenata: *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF), *Multidimensional Fatigue Index* (MFI), *Moldofsky skala* [15,16].

Komorbiditeti i bolovi zbog komorbidnog stanja učestaliji su kod osoba sa FM nego kod opšte populacije: dismenoreja, endometrioza, reumatoidni artritis, hronični lumbosakralni bol, miofascijalni bolni sindrom, iritabilno crevo (70% kod pacijenata sa FM prema 20% u kontrolnoj grupi), intersticijalni cistit, bol temporomandibularnog zgloba, depresija (40% kod pacijenata sa FM, 10% u kontrolnoj grupi). Depresija se najčešće ispituje pomoću upitnika *Beck Depression Inventory* (BDI) [17].

Hroničan tok FM može dovesti do ozbiljne fizičke nesposobnosti i kompromitovanja kvaliteta života. Upitnikom *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) [18] evaluira se funkcionalna sposobnost, uticaj tretmana i kvalitet života kod pacijenata sa FM. Za procenu pojačanja simptoma, upotrebljava se skala *Symptom Intensity Scale* (SI) (19). Promenu celokupnog stanja pacijenta kao efekat tretmana mogu procenjivati kako pacijent – *The Patient Global Impression of Change* (PGIC), tako i lekar – *The Clinical Global Impression of Change* (CGIC) na skali u rasponu: veoma mnogo poboljšan – veoma mnogo pogoršan [20].

Diferencijalna dijagnoza

Simptomi nekih drugih hroničnih bolesti mogu biti slični simptomima fibromijalgije: sindrom hroničnog zamora (*Chronic Fatigue Syndrome*), sistem-

ski *lupus erythematosus*, reumatska polimijalgija, multipla skleroza, trovanje olovom, trovanje živom, lajmska bolest, miofascijalni bolni sindrom, rani reumatoidni artritis, hipotiroza, depresija, inicijalni malignitet, deficit vitamina B₁₂.

Neophodno je zapamtiti da FM često koegzistira sa reumatoidnim artritisom, sistemskim lupusom, multiplom sklerozom, hipotirozom.

Tretman

Imajući u vidu da patogeneza fibromijalgije još uvek nije jasna, tretman baziran na mehanizmu bolesti (*mechanism-based treatment*) nije moguć, a optimalna terapija još nije određena. Kako je FM multisimptomatska, tretman treba da bude multidisciplinarni, uključujući kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških pristupa, i individualizovan prema pacijentu [21]. Kompletno otklanjanje simptoma skoro nikada nije moguće, ali znatno poboljšanje se skoro uvek može dostići.

Modulacijom centralne obrade senzornih inputa, farmakološko lečenje se usmerava ka poboljšanju simptoma (bol i prateći sekundarni simptomi), a nefarmakološko lečenje ka funkcionalnim posledicama simptoma (fizička nesposobnost, imobilnost, socijalna izolacija). Terapijske preporuke zasnovane na dokazima publikovao je EULAR-2007 (*The European League Against Rheumatism*) [22].

Farmakološko lečenje

Fibromijalgija ne odgovara na primenu konvencionalnih analgetika, već podrazumeva upotrebu, prvenstveno, adjuvantnih analgetika, čija primarna indikacija nije otklanjanje bola, ali na pojedine tipove bola deluju analgetički [22,23]. Terapijski princip zasniva se na upotrebi malih početnih doza, koje se postepeno povećavaju (*start low, go slow*) [7,24,25].

Antidepresivi su u lečenju FM najčešće primenjivani adjuvantni analgetici.

Triciklični antidepresivi (TCA) – *amitriptilin* (jak dokaz efikasnosti) inhibišu ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke descendnih inhibitornih puteva, pojačavajući inhibiciju bola iz moždanog stabla u kičmenu moždinu i smanjujući centralnu senzitivizaciju. Olakšavaju ne samo bol već i funkcionalnost. Amitriptilin se dozira 10–25 mg/dn 1–2 h pre spavanja. Nedeljno se može povećavati za 10 mg/dn do ukupne doze 50–100 mg/dn. Kontraindikovan je kod glaukoma i kardiovaskularnih bolesti.

Inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina (SNRI) (jak dokaz efikasnosti), najčešće korišćen *venlafaksin*, inhibišu ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke nišodnih inhibitornih puteva za bol. Pozitivan efekat ispoljavaju kako na bol tako i na san, zamor i raspoloženje. Primena venlafaksina započinje sa 37,5 mg i doza se nedeljno povećava za 37,5 mg/dn do ukupne dnevne doze 150–225 mg, podeljene na dva dela.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) (umeren dokaz efikasnosti). Najčešće kori-

šćen *fluoksetin* selektivno inhibiše ponovno preuzimanje serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol. Analgetički efekat je slabiji u odnosu na gorepomenute antidepresive (SNRI > SSRI < TCA), dok je efekat na raspoloženje velik. Fluoksetin se ordinira 1–2x20 mg/dn do maksimalne doze 80 mg/dn. SSRI nemaju kardiotoksični, antiholinergički, ni sedativni neželjeni efekat. Ordini- raju se kao monoterapija ili u kombinaciji sa TCA.

Antikonvulzivi – gabapentin i pregabalin ($\alpha_2\delta$ li- gandi) (jak dokaz efikasnosti). Vežuju se za $\alpha_2\delta$ podje- dinice presinaptičkih neuronalnih Ca^{++} kanala spinalno i supraspinalno, sprečavajući intracelularni ulazak Ca^{++} i oslobađanje ekscitatorne amino-kiseline glutamata iz presinaptičkih nervnih završetaka. Inhibicija glutama- tergičkog sistema podrazumeva dalje inhibiciju ekscitacije postsinaptičke neuronalne membrane i NMDA receptora, što doprinosi smanjenju centralne senzitivizacije. Gabapentin se ordinira 300 mg/dn, sa nedeljnim povećanjem doze za 300 mg/dn do maksimalne doze 1200–2400 mg/dn (veća doza uveće). Pregabalin se ordinira 2x75 mg, uz nedeljno povećavanje doze za 75–150 mg/dn. Maksimalna doza je 450 mg/dn (veća doza uveće) [24,25]. Ovi medikamenti ispoljavaju pozitivne efekte, ne samo na bol već i na prateće simptome: san i zamor. Ordini- raju se kao monoterapija ili u kombinaciji sa antidepresivima.

Konvencionalni analgetici, Paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (slab dokaz efikasnosti), ne preporučuju se, osim kod komorbidi- teta sa bolom inflamatornog porekla. *Tramadol* (ume- ren dokaz efikasnosti) 50–100 mg/6h ordinira se samo u fazi egzacerbacije. *Jaki opioidi* (slab dokaz efikasnosti) ne preporučuju se. Nema dokaza o efika- snosti primene benzodijazepinskih ili nebenzodijaze- pinskih sedativa. *Kortikosteroidi* (nema dokaza o efi- kasnosti) ne preporučuju se, osim kod komorbiditeta. *Tender point injekcije* (nema dokaza o efikasnosti) ne preporučuju se.

Nefarmakološko lečenje

Prema preporukama (EULAR-2007) [22], nefar- makološki tretman je integralni deo terapijskog pri- stupa i smatra se korisnim, jer poboljšava fizičko, psihičko i kognitivno funkcionisanje. Preporučuju se

aerobne fizičke vežbe (brzi hod, ples, vožnja bici- kla), vežbe jačanja snage mišića, hidroterapija, ko- gnitivno-bihevioralna terapija (CBT) (umeren dokaz efikasnosti), dok se masaža, vežbe istezanja, elek- troterapija, ultrazvuk, smatraju slabo efikasnim ili neefikasnim [26]. Edukacija medicinskih stručnjaka i pacijenata deo je kompleksnog pristupa problemu FM i od bitne je važnosti za terapijski ishod.

Zaključak

Fibromijalgija je prevalentna bolest nejasne etiolo- gije sa bolom kao predominantnim simptomom. Po- dizanje nivoa opšte svesnosti o prevalenciji fibromi- jalgije ima za cilj da se unaprede dijagnostička proce- na i tretman i poboljša kvalitet života ovih pacijenata.

Klinička istraživanja ukazuju na to da su prome- njen proces obrade bola i centralna senzitivizacija vo- deći u patogenezi fibromijalgije. Značajnu ulogu ima- ju brojni neuroendokrini, neurotransmiterski i neuro- senzorni poremećaji kod genetski predisponiranih osoba, a različiti stresori mogu biti trigeri.

Za dijagnozu fibromijalgije, primarni i suštinski simptom je hroničan, spontan raširen bol, a pri fizi- kalnom pregledu, lokalizuju se tender tačke u 9 sime- tričnih (bilateralnih) mesta (osetljivost u najmanje 11 od 18 tender tačaka na digitalnu palpaciju pritiskom od oko 4 kg/cm²). Sekundarni prateći nespecifični simptomi su: hronični zamor, poremećaji sna, jutarnja ukočenost, afektivni i kognitivni poremećaji. Komor- biditeti i bolovi zbog komorbidnog stanja (iritabilno crevo, migrena, depresija) nisu retki kod osoba sa fi- bromijalgijom.

Kao multisisptomska bolest, fibromijalgija zahte- va nefarmakološki i farmakološki tretman, koji je in- dividualizovan prema jačini bola, pratećim sekundar- nim simptomima i funkcionisanju. Farmakoterapijski pristup podrazumeva upotrebu malih početnih doza, koje se postepeno povećavaju (triciklični antidepresi- vi, drugi inhibitori preuzimanja noradrenalina i sero- tonina, antikonvulzivi), uz regularni monitoring i praćenje. Nefarmakološki pristup obuhvata fizikalnu terapiju: aerobne fizičke vežbe, vežbe mišićne snage i kognitivno-bihevioralnu terapiju, podršku okoline i aktivnu ulogu edukovanog pacijenta.

Literatura

1. Wolfe F, et al. Criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Prevalence of mus- kuloskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain* 2006;22:717-24.
3. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: har- monizing science with clinical practice considerations. *Pain Pract* 2008;8:177-89.
4. Serdar E. Chronic pain-a disease without a name (editori- al). *Med Pregl* 2007;60(9-10):417-9.
5. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical pre- sentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:6-21.
6. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Albin JN. The genetics of fi- bromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007;8:67-74.
7. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9:216-25.
8. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R. In- creased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:109-17.

9. Coaccioli S, Varrassi G, Sabatini C, Marinangeli F, Giuliani M, Puxeddu A. Fibromyalgia: nosography and therapeutic perspectives. *Pain Pract* 2008;8(3):190-201.
10. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiological evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9.
11. Bennett RM. The science of fibromyalgia: understanding chronic pain and fibromyalgia: a review of recent discoveries. Salem, Oregon: Health Sciences University; 2008.
12. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:169-79.
13. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.
14. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
15. Dittner AJ, Wessley SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004;56(2):157-70.
16. Moldofsky H. The significance, assessment and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 5):22-6.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
18. Bennett R. The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):S154-62.
19. Wolfe F, Rasker JJ. The symptom intensity scale, fibromyalgia, and the meaning of fibromyalgia-like symptoms. *J Rheumatol* 2006;33:2291-9.
20. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35.
21. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009;61:216-24.
22. Carville SF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
23. McPherson ML, Lofton JC. Fibromyalgia: an update for pharmacists. *Pharm Today* 2010;16(1):48-59.
24. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 2):25-9.
25. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:353-65.
26. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63:1068-84.

Summary

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain condition with spontaneous, chronic, widespread musculoskeletal pain and tenderness accompanied by a number of nonspecific symptoms. The low prevalence of FM is considered an underestimation and results from insufficient knowledge about FM. In order to increase the general awareness of the unique nature of pain in fibromyalgia and the right of patients to receive specific attention, EFIC (European Federation of the IASP Chapters) launched the European campaign against pain in fibromyalgia.

Pathophysiological mechanisms

The pathogenesis of fibromyalgia is not yet clear. An altered processing of pain is probably the main contributor to the pathogenesis, arising from a number of neuroendocrine, neurotransmitter and neurosensory disturbances in genetically predisposed patients. According to numerous findings, FM originates in the central nervous system and indicates a state of central sensitization in fibromyalgia. There are many reasons for considering that FM and neuropathic pain share similar mechanisms.

Key words: *Fibromyalgia + physiopathology; Fibromyalgia + diagnosis; Fibromyalgia + drug therapy; Chronic Disease; Pain; Signs and Symptoms; Pain Measurement*

Rad je primljen 10. III 2009.

Prihvaćen za štampu 14. VII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:507-511.

Diagnostic criteria and fibromyalgia assessment

The ACR criteria (1990) are currently a "gold standard" applied for FM diagnosing, but a number of scoring systems and scales are valid tools for fibromyalgia assessment, differential diagnosis, treatment evaluation and estimation of patient's quality of life.

Treatment

According to multiple pathophysiological mechanisms, the treatment involves multidisciplinary and multimodal approach, including a combination of pharmacological and non-pharmacological interventions based on EULAR (European League Against Rheumatism) recommendations from 2007. Pharmacological treatment (antidepressants, anticonvulsants and conventional analgesics) is directed toward the control of pain and other symptoms, but non-pharmacological management (aerobic exercise, strength training and cognitive behavioural therapy) is directed to functional consequences of the symptoms. Although the treatment rarely relieves the symptoms completely, the active role of an educated FM patient and supportive surrounding are secondary necessary to provide beneficial clinical effects on this complex painful condition.