

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ  
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

**Д-Р ВАЛЕНТИНА СИМЕОНОВА РЕШКОВА**

**„ИЗСЛЕДВАНЕ И АНАЛИЗ НА БОЛЕЗНЕНИТЕ ТОЧКИ ПРИ  
БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ,  
ЛЕКУВАНИ С РАЗЛИЧНИ ГРУПИ МЕДИКАМЕНТИ”**

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД  
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН  
„ДОКТОР”  
НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ 03. 01. 18 – РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ПРОФ. Д-Р РАШО КОЛЕВ РАШКОВ, Д.М.Н.

СОФИЯ, 2013 ГОДИНА

Дисертационният труд е написан на 181 стандартни машинописни страници. Текстът съдържа 36 таблици, 31 графики и 6 фигури. Литературната справка включва 174 заглавия – 9 на кирилица и 165 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 9 публикации, от които 2 са с импакт-фактор и 8 участия в научни конференции и конгреси.

Докторантът е асистент в Клиника по Ревматология, УМБАЛ”Св. Иван Рилски” – София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за представяне пред научно жури от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет – София.

Жури в състав:

Председател:

Проф. Д-р Рашо Колев Рашков, д.м.н.

Членове:

Чл.-кор. Проф. Д-р Иван Господинов Миланов, д.м.н.

Проф. Д-р Панайот Цонков Солаков, д.м.н.

Доц. Д-р Анастас Згуров Баталов, д.м.

Доц. Д-р Антоанета Тончева, д.м.

Защитата ще се състои на 18. 06. 2013 г от 13,30 ч в Аудиторията на УМБАЛ” Св. Иван Рилски”

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в отдел «Наука» на Медицински факултет, Медицински университет, София.

## С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

<i>Секция</i>	<i>Стр.</i>
I. Използвани съкращения	4
II. Въведение	5
III. Цел и задачи	7
IV. Клиничен материал и методи	9
1. Клиничен материал	9
2. Използвани методи	13
V. Резултати и обсъждане	18
1. Резултати от оценка на информативността на измерването на различен брой болезнени точки при проследяване на клиничното протичане на болестта - 3, 5, 7, 9 и 11 от 18 най-добре повлияли се болезнени точки при болни, лекувани с различни групи медикаменти и контролна група здрави лица	18
2. Резултати от оценка на чувствителността и динамиката на различен брой болезнени точки (3, 5, 7, 9 и 11 от 18 болезнени точки) в края на лечението в 4 терапевтични групи, в сравнение с началото.	20
3. Резултати от анализ на болезнените точки по локализация, информативност и корелация с клиничното протичане и поставянето на диагноза ФМ	22
3. 1. Резултати по отношение на локализацията на болезнените точки и динамика в хода на проведеното лечение	24
4. Резултати от оценка на корелацията на динамиката на прага на болка в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми	25

5. Резултати от корелационна зависимост между прага на болката в болезнените точки от дясната страна на тялото, сравнени с лявата страна на тялото	29
6. Резултати от оценка на динамиката на прага на болка в болезнените точки преди и след лечението в 4 терапевтични групи: лекувани с антидепресант - trazodone, антиепилептик - pregabalin, мускулни релаксанти – с предимно централно действие – tizanidine и с предимно периферно действие – mydocalm	30
7. Резултати от динамиката на другите клинични прояви при ФМ преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица	32
8. Резултати от оценка на наличие на различни клинични прояви при болните с ФМ, представени като проценти	39
9. Резултати от изследването на рефлексии – тригемино-фациален (мигателен), тригемино-цервикален и тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) при болни с ФМ	41
10. Определяне на специфичност и сензитивност на диагнозата фибромиалгия	44
11. Оценка на състоянието на болните с ФМ въз основа на прага на болката и всички придружаващи клинични оплаквания	46
12. Алгоритъм за подход и лечение при ФМ, въз основа на болезнените точки и останалите симптоми	47
VI. Изводи	49
VII. Приноси	51
Публикации, свързани с дисертационния труд	53

## **I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

### ***На кирилица***

АНС – Автономна нервна система

АТФ – Аденозин-три-фосфат

ФМ – Фибромиалгия

ЕЕГ – Електроенцефалография

ТТ – Тригерни точки

ЦНС – Централна нервна система

### ***На латиница***

ACR – Американска колегия по ревматология

CRH – Corticotropin-releasing hormon

EuroQol-5D – Въпросник пза качеството на живож

FIQ – Fibromyalgia Impact Questionare

FSS – Fatigue Severity Scale

MFIS – Modify Fatigue Impact Scale

MOS – Sleep Scale - Medical Outcome Study Sleep Scale

PET – Позитронна емисионна томография

RDI – Rheumatologic Distres Index

SARI – Serotonin Antagonist et Reuptake Inhibitors

SF-36 – MOS Short Form 36

SNRI – Serotonin Noradrenaline Reupteik Inhibitors

SPECT – Фотонна емисионна компютърна томография

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

TSH – Тиреотропен стимулиращ хормон

VAS – Visual Analog Scale

## II. ВЪВЕДЕНИЕ

Още Хипократ описва дифузни мускулно-скелетни болки. От средата на 20-ти век, учените търсят връзка между дифузните мускулни болки, невъзстановителния сън и психическото натоварване. През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгията (ФМ) на Американската колегия по ревматология (ACR). ФМ се характеризира с генерализирани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени точки. Много са предполагаемите патогенетични механизми за възникване на понижен праг на болка в болезнените (тригерни, миофасциални) точки.

Фибромиалгията е хетерогенно заболяване с разнообразни симптоми. Основният патофизиологичен механизъм е нарушението на регулацията на болката, което води до алодиния и хипералгезия. Измерването на прага на болка в 18 болезнени точки е основният метод за поставяне на диагноза и започване на лечение. Прагът на болка в тези точки трябва да е с налягане по-малко от  $4 \text{ kg/cm}^2$ .

Повече от 10 години след въвеждане на критериите на ACR, американският изследовател в областта на ФМ Roland Staud продължава търсенето на отговори на въпросите: дали прагът на болка наистина трябва да е по-малък от  $4 \text{ kg/cm}^2$  точно в 11 от 18 точки и наистина ли е необходимо да има 11 от 18 болезнени точки, за да се постави диагноза ФМ? Наблюдават се пациенти, които имат много нисък праг на болка в по-малко от 11 точки, т.е. броят на болезнените точки може да не корелира с интензивността на болката.

През последните 20 години, нараства интересът към изучаване на клиничните прояви и лечението на ФМ. Етиологични причини за ФМ са повишаване на психическото напрежение, стреса и емоционалните фактори сред населението, липсата на работа и лошото финансово

обезщетение. Поставянето на правилна и ранна диагноза ФМ е фактор за добър успех от лечението.

Медикаментите, които са приложени за лечение на болните с ФМ, цитирани в световната литература са антидепресанти – трициклични, SSRI и SNRI, единични наблюдения с алфа-2-агонист – tizanidine, антиепилептици – pregabalin, gabapentin, аналгетици. Не са намерени наблюдения за използването на миорелаксанти с предимно периферно действие – mydocalm. С този терапевтичен подбор се въздейства на възможните предполагаеми патофизиологични механизми на генериране на болка при ФМ.

В световната литература липсват клинични наблюдения и проучвания върху броя и установяването на най-болезнени точки, техния кумулативен принос, промяната им в хода на лечението.

Тези факти са насочили настоящата работа и желание да изследваме дали болезнените точки с оглед на тяхната динамика, важност и значимост, са еднакво чувствителни и дали се повлияват различно от лечението; кои медикаменти са ефективни за повлияване на клиничните симптоми на ФМ, има ли връзка между прага на болка и придружаващите клинични симптоми.

### III. ЦЕЛ НА РАБОТАТА

Целта на настоящото клинично изпитване е да се изследват болезнените точки, техните характеристики, динамика и значение; корелацията с придружаващите клинични оплаквания при болни с фибромиалгия (ФМ); повлияването им от лечение с различни медикаменти, сравнени с контролна група здрави лица.

#### ЗАДАЧИ:

1. Да се оцени информативността на измерването на различен брой болезнени точки при проследяване на клиничното протичане на болестта – 3, 5, 7, 9 и 11 от 18 най-добре повлияли се болезнени точки при болни, лекувани с различни медикаменти и контролна група здрави лица.
2. Да се оцени чувствителността и динамиката на различен брой болезнени точки - 3, 5, 7, 9 и 11 от 18 болезнени точки след провеждане на лечението в сравнение с началото в 4 терапевтични групи.
3. Да се анализира информативността на болезнените точки и корелация им с клиничното протичане при ФМ.
4. Да се оцени корелацията на динамиката на прага на болката в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми:
  - 4.1. повлияване на умората;
  - 4.2. повлияване на нарушенията в съня;
  - 4.3. повлияване на главоболието;
  - 4.4. повлияване на автономните нарушения;
  - 4.5. повлияване на дифузните болки.
5. Да се оцени корелационната зависимост между прага на болка в болезнените точки от дясната страна на тялото, сравнени с лявата страна на тялото.

6. Да се оцени динамиката на прага на болката преди и след лечението с четири вида медикаменти, които повлияват основните патогенетични механизми на ФМ:

6.1. антидепресант – trazodone;

6.2. антиепилептичен аналгетик – pregabalin;

6.3. мускулен релаксант с предимно централно действие – tizanidine;

6.4. мускулен релаксант с предимно периферно действие – mydocalm;

7. Да се оцени динамиката на другите клинични прояви при ФМ преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица:

7.1. умора;

7.2. сън;

7.3. главоболие;

7.4. автономни нарушения;

7.5. дифузни болки;

8. Да се оцени процентното разпределение на другите клинични прояви при ФМ преди и след лечението в 4 терапевтични групи, група нелекувани болни и контролна група здрави лица:

9. Да се изследва нивото на невромедиаторите серотонин, адреналин и норадреналин в плазма и връзката с титрите на Epstein Barr virus IgG и IgM при болни с ФМ и да се проследи отклонението от нормата.

10. Да се изследват рефлексии – мигателен, тригемино-цервикален и масетерен-инхибиторен при болни с ФМ.

11. Да се оцени специфичност и сензитивност на диагнозата ФМ при лекуваните болни и контролна група здрави лица.

12. Да се изгради математически модел за оценка на състоянието на болните с ФМ въз основа на прага на болка и придружаващите клинични оплаквания.

13. Да се изготви алгоритъм за подход при ФМ, въз основа на болезнените точки и останалите симптоми.

## IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ:

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ »Св. Иван Рилски» и МЦ »Фокус 5» за периода 2007 - 2012 година. Изследвани се амбулаторно и стационарно болни. Те са разделени в 4 терапевтични групи, лекувани с различни медикаменти в продължение на 3 месеца, 1 група нелекувани болни и 1 контролна група здрави лица.

Направи се анамнестично проучване на протичането на заболяването: разпределение по пол, средна възраст, възраст на поява на първите симптоми, продължителност на заболяването, образование на болните и възможни етиологични фактори за възникването на ФМ.

#### 1. 1. Демографски характеристики на лекуваните болни с ФМ

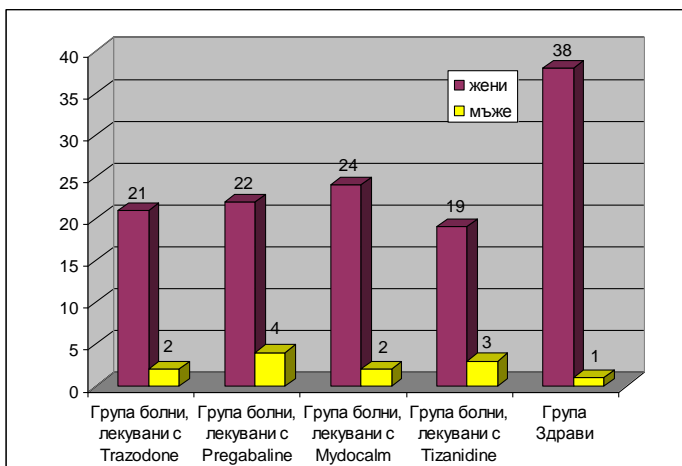
На табл. 1 са представени демографските характеристики на лекуваните болни.

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	97
Брой (% жени)	86 (88,5%)
Съотношение жени:мъже	8:1
Възраст (год.), средна $\pm$ SD (стандартно отклонение); ранг	20-71; 46,5 $\pm$ 11,4
Продължителност на ФМ	1-44; 6,1 $\pm$ 8,68
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) $\pm$ SD (стандартно отклонение); ранг	19-63; 40,5 $\pm$ 11,3

Табл. 1. Демографски характеристики на лекуваните болни с ФМ.

Болните не се различават от здравите по техните демографски характеристики.

Разпределението по пол на лекуваните болни, сравнени със здрави лица, е представено на граф. 1. Във всички групи преобладават жените, сравнени с мъжете със статистически достоверна разлика ( $p < 0,05$ ).

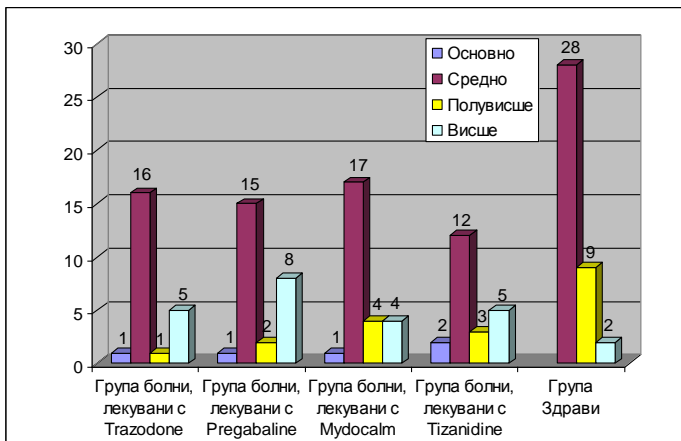


Граф. 1. Разпределение на болните по пол от всички групи

Няма статистически достоверна разлика между болните от отделните терапевтични групи (лекувани с trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine) по демографски характеристики и разпределение по образование ( $p > 0,05$ ).

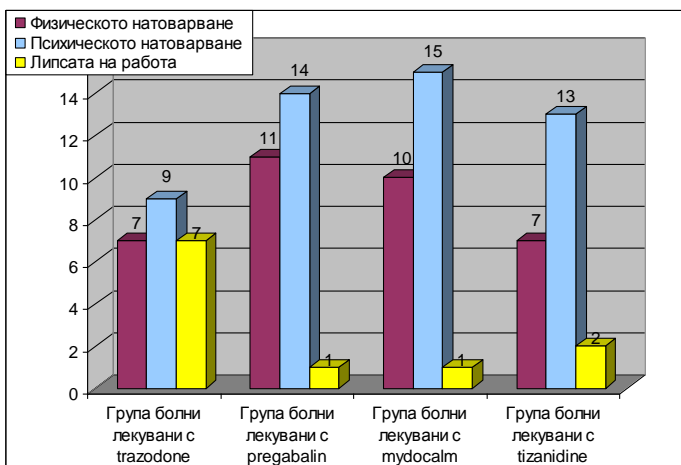
## 1. 2. Разпределение на лекуваните болни и здравите по образование

Обобщено данните за образованието на болните от всички групи е представено на граф. 2. Общият брой на болните с основно образование е 3 (3%), със средно образование – 60 (62,5%), с полувисше – 11 (11,5%), с висше – 22 (23%). Във всички групи – болни и здрави преобладават болните със средно образование, най-малко са с основно образование.



Граф. 2. Образование на болните от всички групи

### 1. 3. Разпределение на лекуваните болни по етиологични причини



Граф. 3. Разпределение на лекуваните болни по етиологични причини за ФМ

Разпределението на болни, според причината за възникване на ФМ е равномерно във всички групи. Резултатите са представени на граф. 3.

Водеща етиологична причина за развитие на ФМ за всички болни е психическото натоварване 51 (53,12%) болни, последвано от физическо натоварване при 35 (36,46%) болни и липса на работа при 11 (11,46%) болни.

#### **1. 4. Група нелекувани болни**

Оформи се група от 35 болни (34 жени и 1 мъж 47,4±11,2 години) с ФМ, които не са лекувани. Тази група е използвана в анализа на анамнестичното проучване на болестта и процентното разпределение на клиничните симптоми при ФМ. Демографските характеристики, образованието и етиологичните причини за ФМ не се различават статистически от тези на общата група болни ( $p>0,05$ ).

Нелекуваните болни не са посетили лекар за втора визита. Тринадесет от тях са започнали лечение с различни медикаменти, но в рамките на 3 дни са го спрели поради нежелани лекарствени реакции: 5 са прекъснали лечението с trazodone, 3 – с tizanidine, 2 – с pregabalin, 2 – с amitriptilin, 1 с venlafaxin.

#### **1. 5. Групи болни за изследване на рефлески**

За изследване на мигателен и масетерен-инхибиторен рефлекс са използвани като контролна група 20 здрави доброволци (5 жени и 15 мъже, средна възраст 32,02 ± 6,6 години). При 32 здрави доброволци (17 жени и 15 мъже, средна възраст 36,5 ± 12,2 години) е изследван тригемино-цервикален рефлекс (набрани с помощта на Доц. Богданова, УМБАЛ ”Св. Наум” и проф. Ишпекова, ЕМГ лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна”), сравнени с 10 жени с ФМ преди лечение, на средна възраст 48,33 ± 13,07 години.

## 2. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

### 2. 1. Анамнеза и преглед на болните

При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността и началото на възникване на ФМ, наличието на етиологични фактори за възникване на ФМ и образованието на болния. Направи се пълен ревматологичен преглед за изключване на активно възпалително ставно или системно заболяване на съединителната тъкан.

### 2. 2. Измерване на прага на болката в 11 от 18 болезнени точки

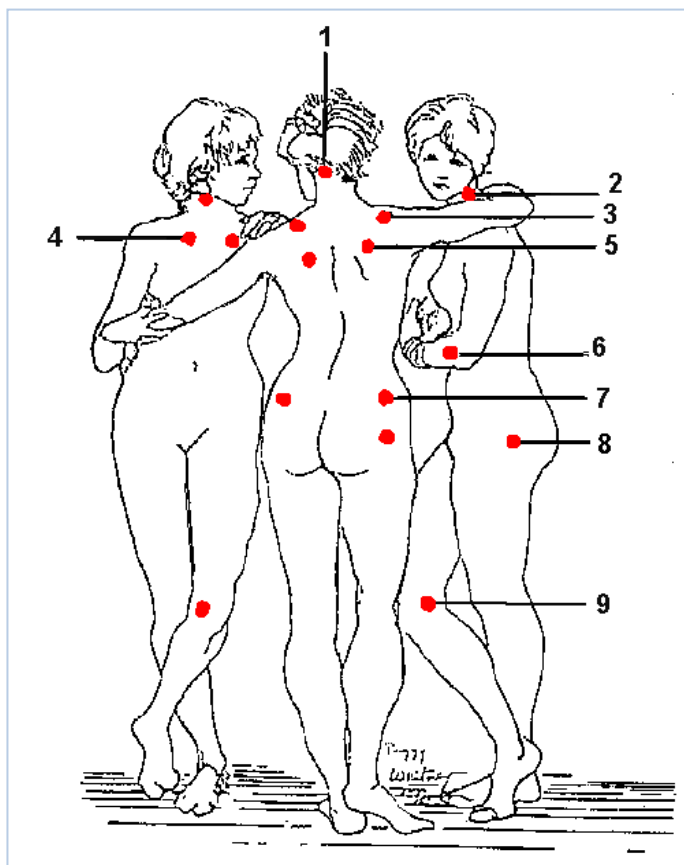
Проследи се прецизно промяната на прага на болката във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в  $\text{kg}/\text{cm}^2$  с долориметър на Fisher. Оцени се с точна цифра стойността на прага на болката и нейната промяна след 3 месеца. Единственият обективен метод за оценка на болката се извършва с долориметър на Fisher. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените точки в  $\text{kg}/\text{cm}^2$  с накрайник с площ  $1 \text{ cm}^2$ , производител Wagner instruments, USA. Скалата на уреда е до 10 kg. Натискът се упражнява с налягане  $1 \text{ kg}/\text{cm}^2$  за секунда. Болният отбелязва момента, в който натискът прераствне в усещане за болка (фиг. 1).



Фиг. 1. Долориметър на Fisher

На фиг. 2 са представени болезнените точки:

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| 1. Оксипитална област Л+Д     | 2. Шиен отдел C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub> Л+Д |
| 3. Мускулус супраспинатус Л+Д | 4. Втора костохондрална става Л+Д                |
| 5. Мускулус трапециус Л+Д     | 6. Латерален епикондил Л+Д                       |
| 7. Глутеус Л+Д                | 8. Голям трохантер Л+Д                           |
| 9. Коляно Л+Д                 |  |



Фиг. 2. Болезнени точки при ФМ

В резултатите и таблиците номерата на оценените болезнени точки са както следва:

- |  |  |
|--|--|
| 1. Оксипитална област Л                        | 2. Оксипитална област Д                        |
| 3. Шиен отдел C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub> Л | 4. Шиен отдел C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub> Д |
| 5. Мускулус супраспинатус Л                    | 6. Мускулус супраспинатус Д                    |
| 7. Втора костохондрална става Л                | 8. Втора костохондрална става Д                |
| 9. Мускулус трапециус Л                        | 10. Мускулус трапециус Д                       |
| 11. Латерален епикондил Л                      | 12. Латерален епикондил Д                      |
| 13. Голям трохантер Л                          | 14. Голям трохантер Д                          |
| 15. Глутеус Л                                  | 16. Глутеус Д                                  |
| 17. Коляно Л                                   | 18. Коляно Д                                   |

**2. 3. Оценка на придружаващите клинични оплаквания на болните** - нарушения в съня, главоболие, автономни нарушения, наличие на дифузни болки. Оценката се извършва чрез самостоятелен отговор на въпроси за всички придружаващи симптоми, които са оценени по 5-степенна скала. Проследи се промяната на симптомите, оценена от болните по 5 – степенна скала:

0 – липса на симптома, 1 – слабо изразен, 2 – средно изразен, 3 – силен, 4 – много силен, 5 – възможно най-силен.

### **Оценка на умората**

Умората се оцени по скала за умора (FSS - Fatigue Severity Scale) и модифицирана скала за умора (MFIS - Modified Fatigue Impact Scale).

В FSS са посочени 9 характеристики, описващи естеството и тежестта на симптомите на умора. Отговорът е с цифрите от 1 до 7 за оценка на оплакването:

- 1 - отговаря на най-слабо изразено оплакване;
- 7 - отговаря на пълно съгласие с описанието на въпроса.

Модифицираната скала за умора се състои от физикална, когнитивна и психосоциална подскала. Зададени са 21 въпроси, оценявани с точки от болните. Тези въпроси служат за оценка на промяната във физическата активност, когнитивните функции и социалните контакти. Степени на отговор от болния на всеки въпрос:

0 - Никога , 1- Рядко, 2 – Понякога, 3- Често, 4- Почти винаги

Оценката на физикална подскала варира от 0 до 36, на когнитивната - 0-40, на психосоциална – 0-8. Общата MFIS оценка е съставена от сбора на трите подскали.

## **2. 4. Параклинични методи**

### **2. 4.1. Изключване на активно възпалително и системно заболяване**

**2. 4.2. Изследване на концентрацията на невромедиаторите серотонин, адреналин и норадреналин в плазма по проект на Медицински университет-София при 21 болни с ФМ.** Нормалната концентрация на адреналин в плазмата е 30-90 ng/l, на норадреналин 165-460 ng/l , серотонин 25-250 e ng/l.

**2. 4.3. Изследване на концентрациите в серум за Epstein-barr virus IgG и IgM** по проект на Медицински университет–София при 21 болни с ФМ.

## **2. 5. Изследване на рефлексии с ЕНМГ за оценка на хроничната болка**

2. 5. 1. Мигателен рефлекс

2. 5. 2. Масетерен инхибиторен рефлекс (тригемино-тригеминален)

2. 5. 3. Тригемино-цервикален рефлекс

## **2. 6. Медикаментозни методи**

2. 6.1. Лечение с trazodone – 150 mg дневно

2. 6.2. Лечение с mydocalm – 3 пъти по 150 mg дневно

2. 6.3. Лечение с pregabalin – 2 пъти по 150 mg дневно

2. 6.4. Лечение с tizanidine – 3 пъти по 4 mg дневно

Всички болни са лекувани за срок от 3 месеца.

2. 6.5. Група болни без лечение

## **2. 7. Статистически методи**

- Дескриптивна статистика - определяне показателите за средно равнище и разсейване,

- Определяне на зависимости – обикновена линейна регресия и корелация,

- Тест за наличие на разлика в средните величини - еднофакторен вариационен анализ (ANOVA и Paired Sample T-Test),

- Непараметрични методи – Man-Whitley U, Kruskal-Wallis или Wilcoxon,

- Principle Component Factor Analyses,

- CHAUD (Дървовиден класификационен анализ),

- Дискриминационен анализ,

- ROC (receive operator cherecteristics).

Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0.

## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:

**1. Резултати от оценка на информативността на измерването на различен брой най-добре повлияли се болезнени точки 3, 5, 7, 9 и 11 от 18 при проследяване на клиничното протичане на болестта при болни, лекувани с различни групи медикаменти и контролна група здрави лица.**

Те са получени чрез проследяване на показателите средна стойност на прага на болка, принос в проценти и кумулативен принос в проценти на средните стойности на прага на болка. Средната стойност на прага на болката представлява разликата между измерването след лечението и преди това, за всяка болезнена точка в четирите терапевтични групи. Приносът (%) е отношението на средната стойност на прага на болка в болезнената точка спрямо средната стойност за определената терапевтична група.

За всяка терапевтична група и групировките от 3, 5, 7, 9, 11 болезнени точки по важност е изчислен кумулативния принос в проценти на средните стойности на прага на болка. Той е сума от индивидуалните приноси на участие на определената болезнена точка в измерването при формиране на диагнозата (табл. 2). Колкото по-висока е стойността на процента на принос за всяка болезнена точка, толкова тя е по-чувствителна и е претърпяла по-голяма промяна между първия ден и третия месец от лечението.

В групата болни, лекувани с mydocalm, много близки са процентите на кумулативен принос на първите най-чувствителни 7, 9, 11 болезнени точки, съответно по 205%, 226%, 227% ( $p > 0,05$ ), (табл. 2).

Групи пациенти							
Лечение с Mudocalm		Лечение с Pregabalin		Лечение с Tizanidine		Лечение с Trazodone	
Групи-ровка	КП %	Групи-ровка	КП %	Групи-ровка	КП %	Групи-ровка	КП %
Първи 3	122	Първи 3	89	Първи 3	141	Първи 3	58
Първи 5	170	Първи 5	124	Първи 5	202	Първи 5	87
Първи 7	205	Първи 7	145	Първи 7	244	Първи 7	111
Първи 9	226	Първи 9	158	Първи 9	242	Първи 9	118
Първи 11	227	Първи 11	150	Първи 11	228	Първи 11	105

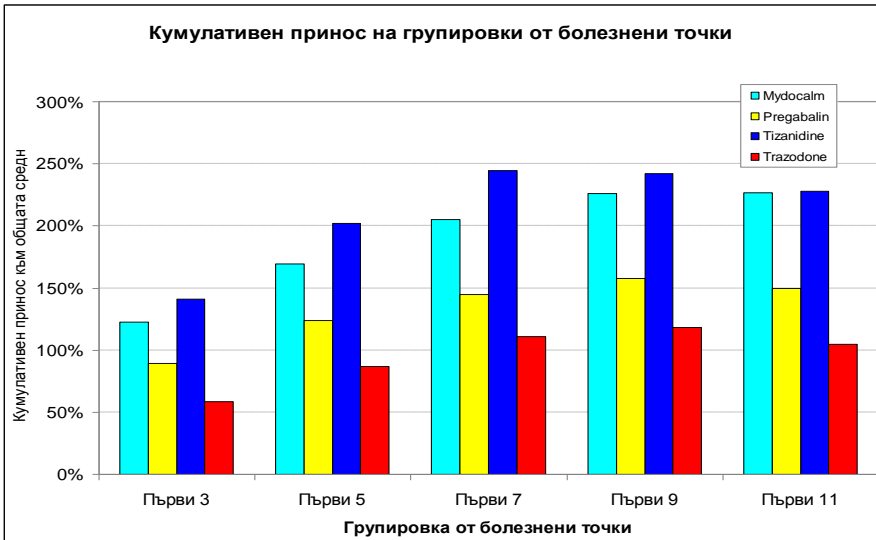
Табл. 2. Оценка на кумулативния принос в % (КП) на групировките от болезнени точки (n=97)

В групата болни, лекувани с pregabalin, кумулативният принос на промяната прага на болка в първите 7, 9 и 11 болезнени точки е без статистически достоверна разлика ( $p>0,05$ ), съответно 145%, 158%, 150%.

В групата болни, лекувани с tizanidine, кумулативният принос на промяната на прага на болка в първите 7, 9 и 11 болезнени точки е без статистически достоверна разлика ( $p>0,05$ ), съответно 244%, 242%, 228%.

В групата болни, лекувани с trazodone, кумулативният принос на промяната на прага на болката в първите 7, 9 и 11 болезнени точки е без статистически достоверна разлика ( $p>0,05$ ), - 111%, 118%, 105%.

**В заключение:** Най-висока е информативността на измерването на първите 7 болезнени точки, без статистически достоверна разлика ( $p>0,05$ ) от резултата от измерването на 9 и 11 болезнени точки. Дори от динамиката в измерването на 7 болезнени точки, можем да преценим ефекта от лечението (граф. 3)



Граф. 3. Оценка на кумулативния принос на групировките от болезнени точки (информативност на измерването)

## 2. Резултати от оценка на чувствителността и динамиката на различен брой болезнени точки (3, 5, 7, 9 и 11 от 18 точки) в края на лечението в 4 терапевтични групи, в сравнение с началото.

Резултатите, които са получени при анализирането на чувствителността и динамиката на прага на болка на различен брой болезнени точки са въз основа на проверка за всяка болезнена точка в колко на брой групи от точки по важност се среща - 3, 5, 7, 9, 11 от 18 броя.

В граф. 4 са представени процентите срещания на болезнените точки в терапевтичните групи. Вижда се, че при оценка на 3 болезнени точки (най-добре повлияващи се от лечението за всяка група), се повтаря само една болезнена точка – **окципитална област Д** в 3 групи – при болните, лекувани с mydocalm, pregabalin и tizanidine. При оценка на промяна на

прага на болката в **5** болезнени точки, има също **само една точка – окципитална област Д**, която се повтаря в 3 групи – при болните, лекувани с mydocalm, pregabalin и tizanidine.



Граф. 4. Резултати от процент срещания на болезнените точки, отбелязани с номер, групирани като 3, 5, 7, 9, 11 болезнени от 18 измерени, повтарящи се в 4-те терапевтични групи.

**Необходимо е групирани от поне 7 най-добре повлияли се** болезнени точки, за да присъства болезнената точка в поне три от четирите терапевтични групи. Тези болезнени точки са **окципитална област Д** – променя се най-динамично в хода на лечението с mydocalm, pregabalin и tizanidine; **голям трохантер Д** – променя се най – динамично в хода на лечението с mydocalm, pregabalin и trazodone, **глутеус Д** – променя се в хода на лечението и в четирите терапевтични групи.

**При групирани на 9 болезнени точки**, има **7** най-добре повлияли болезнени точки – окципитална област Д+Л, шиен отдел Д, латерален епикондил Л, голям трохантер Д, глутеус Д+Л.

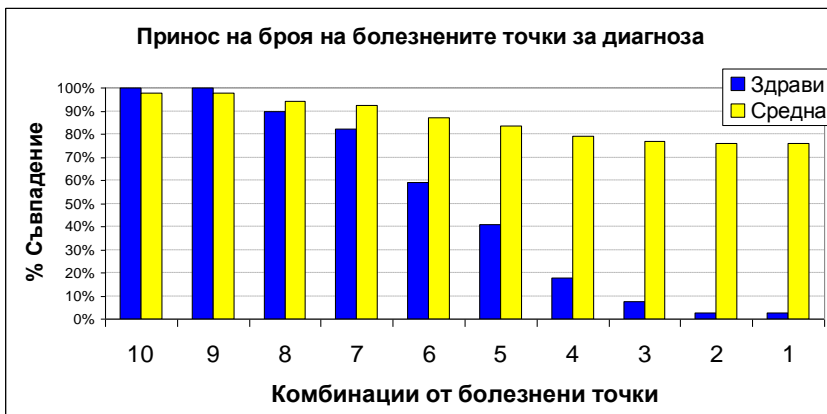
**При групиране на 11 болезнени точки** във всички групи присъстват същите 7 болезнени точки - окципитална област Д+Л, шиен отдел Д, латерален епикондил Л, голям трохантер Д, глутеус Д+Л. Допълнително се появяват още 3 болезнени точки. По този начин на преден план от 18 се оформят 10 точки, които присъстват като най-чувствителни в 3 или 4 терапевтични групи.

**Следователно с най-динамична промяна в хода на лечението с всички групи медикаменти са окципитална област Д, голям трохантер Д, глутеус Д. Те присъстват с висока честота при оценка на динамиката в хода на лечението на 7 болезнени точки. По тяхната промяна можем да оценим ефекта от лечението.** Достигането до най-чувствителните 7 болезнени точки помага по-лесно да се мониторира състоянието на болния, като се избегне вероятността за по-голяма грешка при измерване на повече болезнени точки. Фактът, че те са най-чувствителни при лекуваните 97 болни е доказателство за достоверността им. Акцентуирането върху по-малко болезнени точки, ще намали ценното време на ревматолога за измерване.

### **3. Резултати от анализ на болезнените точки по локализация, информативност и корелация с клиничното протичане и поставянето на диагноза ФМ.**

По критерии на ACR при болните с ФМ трябва да се установят най-малко 11 болезнени точки с праг на болка по-малък от 4 kg/cm<sup>2</sup>. Ние решихме да проверим хипотезата дали за поставянето на диагноза ФМ е достоверно наличието на по-малко от 11 болезнени точки. Проверката се извършва, като се приеме за критерий съвпадение по брой на по-малко от 11 точки с по-нисък праг на болка от 4 kg/cm<sup>2</sup>.

На графика 5 е представена средната оценка на приноса за диагноза на броя на болезнени точки за всички терапевтични групи, сравнени със здравите.



Граф. 5. Оценка на приноса на броя на болезнени точки за поставяне на диагноза (средна-среден процент на съвпадение за диагноза за всички болни n=97)

Вижда се разликата на процента на съвпадение за диагноза между здравите и болните по отношение на броя точки до 8 за коректна диагноза. Измерването на прага на болка в 10 болезнени точки при болните, представя принос от 98% в оценката на коректна диагноза, в 9 болезнени точки – среден принос 97,5%, в 8 - 95,5%, в 7 - 94,7% среден принос. За здравите лица се установява, че измерването на прага на болка в по-малко от 8 точки е с по-малък от 90% принос за поставяне или отхвърляне на ФМ.

**Следователно измерването на прага на болка в по-малко от 11 болезнени точки във всички терапевтични групи води до висок процент на коректна диагноза ФМ. Измерването на праг на болка, по-нисък от 4 kg/cm<sup>2</sup> в 7 и повече болезнени точки има над 90% принос за поставяне на коректна диагноза.**

### 3. 1. Резултати по отношение на локализацията на болезнените точки и динамика в хода на проведеното лечение.

Участието на болезнените точки по степен на важност при поставяне на диагноза и при оценката на ефекта от лечението, се представя в табл. 3. Всяка болезнена точка се явява като фактор, който обяснява динамиката при провеждане на лечението. В случая е приложен факторен анализ.

Точки	1 степен на важност	2 степен на важност	3 степен на важност	4 степен на важност
1	0,221	0,762	0,412	0,123
2	0,301	0,726	0,388	0,159
3	0,619	0,551	0,291	0,013
4	0,562	0,525	0,296	0,068
5	0,170	0,507	0,368	0,517
6	0,205	0,374	0,332	0,658
7	0,073	0,207	0,780	0,425
8	0,121	0,220	0,768	0,362
9	0,295	0,721	0,039	0,478
10	0,270	0,708	-0,024	0,477
11	0,355	0,173	0,371	0,696
12	0,345	0,135	0,241	0,746
13	0,752	0,299	0,096	0,214
14	0,786	0,191	0,131	0,285
15	0,800	0,193	0,086	0,263
16	0,834	0,163	0,094	0,299
17	0,578	0,297	0,612	0,056
18	0,610	0,165	0,557	0,127

Табл. 3. Участие на болезнените точки при поставяне на диагноза

В табл. 3 се вижда, че болезнените точки **шиен отдел Д+Л, голям трохантер Д+Л и глутеус Д+Л** имат най-изразена промяна и най-силно присъствие за оценка на динамиката във времето. Следва група от болезнените точки **окципитална област Д+Л и трапецовиден мускул Д+Л**. Техният праг на болка се променя по-слабо от лечението. Най-малко се променя прага на болка във **втора костохондрална става Д+Л, коляно Д+Л, латерален епикондил Д+Л и супраспинатус Д+Л**.

Получените резултати ни дават основание при изследването на болните с ФМ в практиката да наблегнем първо на измерването и проследяването на точките **шиен отдел Д+Л, голям трохантер Д+Л и глутеус Д+Л**, следвани от **окципитална област Д+Л и трапецовиден мускул Д+Л**. Посочените най-динамични точки са в областта на шията и кръстта. Най-вероятно физическото и психическо натоварване активира първо ТТ в постуралните мускули на шията и кръста, след което и останалите. В същото време лечението довежда до повишаване на прага на болка първо на тези точки. Те търпят по-голяма динамика от лечението в сравнение с осналите.

#### **4. Резултати от оценка на корелацията на динамиката на прага на болка в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми.**

Многообразната клинична картина на ФМ налага търсенето на корелационна зависимост между клиничните оплаквания и прага на болка. По този начин може да се прецени по-добре комплексното състояние на фибромиалгичната личност, да се проследи ефекта от лечението. Използва се корелационен анализ (Pearson coef.)

##### **4. 1. Едномерни корелации при всички болни и здравите**

При анализа на нашите резултати, се установява линейна отрицателна корелация между прага на болка и нарушенията в съня ( $r=-0,12$ ),

главоболието ( $r=-0,01$ ) и автономните промени ( $r=-0,05$ ), т.е. повишаването на прага на болка след лечението води до намаляване на интензивността на описаните клинични симптоми (табл. 4).

Праг на болка	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни промени	Дифузни болки
Всички болни	0,028	-0,11	-0,008	-0,05	0,08
Всички здрави	0,11	0,00	-0,11	-0,19	-0,22

Табл. 4. Корелационна зависимост между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания при всички болни ( $n=97$ ), сравнени със здрави ( $n=39$ )

Установява се слаба положителна връзка между прага на болка и умората ( $r=0,022$ ), прага на болка и дифузните болки ( $r=0,09$ ). Повишаването на прага на болка корелира несигнификантно с умората ( $p=0,8$ ) и дифузните болки ( $p=0,09$ )

Болните се различават от здравите по наличието на по-силно изразена корелация между прага на болка и нарушенията в съня, между прага на болка и дифузните болки. При здравите се установява по-силно изразена корелация между прага на болка и умората, главоболието и автономните нарушения, в сравнение с болните. Получените резултати дават основание при прегледа на болните в практиката да се обърне внимание на проследяването на нарушенията в съня и дифузните болки, да се търси връзка с понижения праг на болка.

В терапевтичните групи от болни, лекувани с pregabalin, tizanidine и trazodone съществува отрицателна линейна корелация между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания, както в общата група болни. Прави изключение зависимостта праг на болка/главоболие при

болните, лекувани с tizanidine. С повишаване на прага на болка, клиничните оплаквания намаляват. Тази промяна е статистически несигнификантна (табл. 5).

В групата болни, лекувани с mydocalm, прагът на болка корелира слабо и несигнификантно с нарушенията в съня, главоболието и автономни нарушения ( $p < 0,05$ ). Прагът на болка корелира умерено с повлияването на умората и дифузните болки ( $r = 0,3-0,5$ ). В тази група, повишаването на прага на болка не е свързано с подобрение на придружаващите клинични оплаквания (табл. 5).

Праг на болка	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Mydocalm	0,36	0,10	0,13	0,21	0,51*
Pregabalin	-0,36	-0,28	-0,30	-0,39	-0,11
Tizanidine	-0,15	-0,43	0,04	-0,22	-0,56*
Trazodone	-0,32	-0,11	-0,21	-0,44*	-0,29

\* $p < 0,05$

Табл. 5. Коефициент на корелация между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания в терапевтичните групи.

#### 4. 2. Едномерни корелации между клиничните оплаквания

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите, води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е статистически значима (табл. 6).

**От получените резултати се вижда, че при болните с ФМ между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономните промени, съществува отрицателна корелация**

Клинични симптоми	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1.00	0.36**	0.41**	0.33*	0.26
Нарушения в съня	0.36**	1.00	0.44**	0.34*	0.30*
Главоболие	0.41**	0.44**	1.00	0.54**	0.18
Автономни нарушения	0.33*	0.34*	0.54**	1.00	0.47**
Дифузни болки	0.26	0.30*	0.18	0.47**	1.00

\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$ .

Табл. 6. Коефициенти на корелация между придружаващите клинични симптоми при всички болни ( $n=97$ ).

При здравите лица има слаба до умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията на главоболието и автономните нарушения ( $p=0,0013$ ), на нарушенията в съня и главоболието ( $p=0,004$ ), на нарушенията в съня и автономните нарушения ( $p=0,0001$ ), между главоболието и умората ( $p=0,0173$ ), между автономните нарушения и дифузните болки ( $p=0,0020$ ) (Табл. 7).

Получените резултати имат практическа значимост и дават увереността да се изследват всички симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение. Те са доказателство, че развитието на болката при ФМ не е изолиран процес, а е свързан с други клинични оплаквания. По

този начин намираме потвърждение за комплексната картина на „фибромиалгичната личност“.

Клинични симптоми	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1	0,29	0,38*	0,23	0,11
Нарушения в съня	0,29	1,00	0,45**	0,58**	0,24
Главоболие	0,38*	0,45**	1,00	0,50**	0,24
Автономни нарушения	0,24	0,58**	0,50**	1,00	0,48**
Дифузни болки	0,11	0,24	0,24	0,48**	1,00

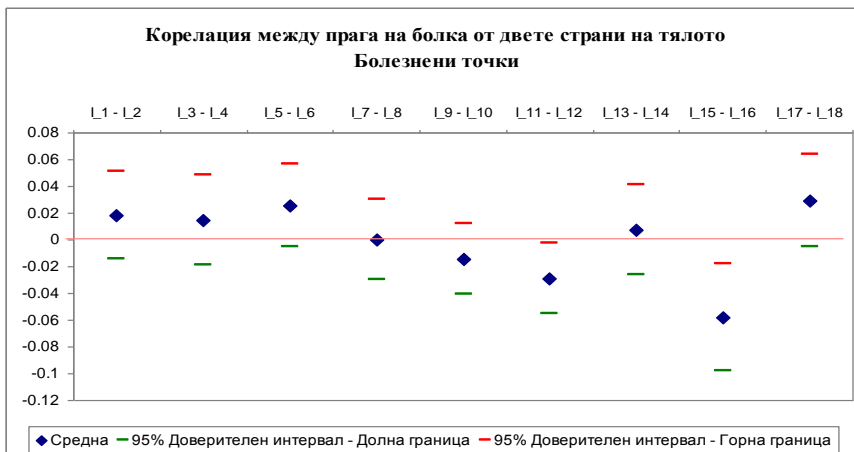
\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$ .

Табл. 7. Коефициент на корелация между придружаващите клинични симптоми при здрави ( $n=39$ ).

### **5. Резултати от корелационната зависимост между прага на болка в болезнените точки от дясната страна на тялото, сравнени с лявата страна на тялото.**

За оценка на тази зависимост се използва Paired Samples Test. На граф. 6 е представена разликата между прага на болка в определените болезнени точки от лявата страна на тялото, сравнени с дясната страна, средно при всички терапевтични групи.

Не се установява статистически достоверна разлика в прага на болка от двете страни на тялото при лекуваните болни и сравнени със здравите ( $p > 0,05$ ).



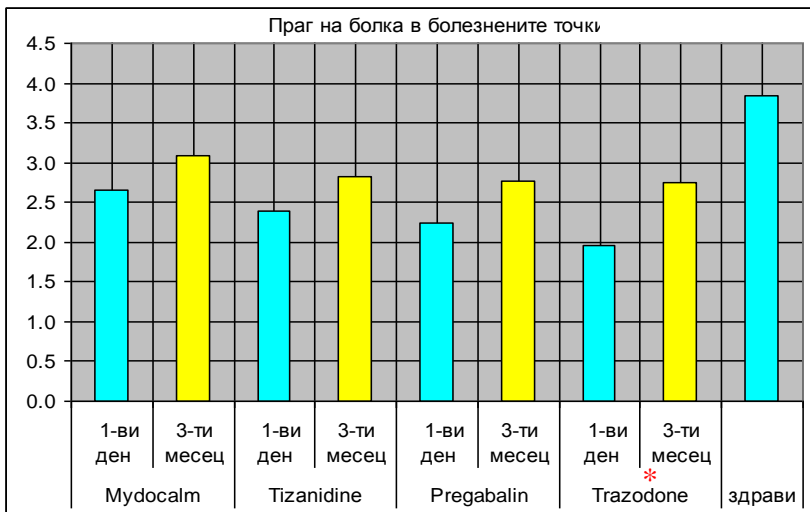
Граф. 6. Корелация между прага на болка от двете страни на тялото (n=97).

Въпреки това други наши анализи показват, че 4 точки от дясната страна на тялото - окципитална област Д, голям трохантер Д, трапецовиден мускул Д, глутеус Д и 1 точка от лявата страна – латерален епикондил Л, моделират в 96% диагнозата ФМ. Този факт е независим от динамиката на прага на болка преди и след лечението, където вземат участие еднакъв брой точки от ляво и дясно. Този резултат е с практическа насоченост и потвърждава двустранното измерване с долориметър като диагностичен метод.

## 5. Резултати от оценка на динамиката на прага на болка в преди и след лечение в четирите терапевтични групи.

Промяната на средната стойност на прага на болка преди и след лечението в 4 терапевтични групи, сравнена с контролна група здрави, е представена на граф. 7. Най-динамична е промяната при болните, лекувани с trazodone, последвани от болните, лекувани с pregabalin, mydocalm и tizanidine. Средният праг на болка нараства след 3-месечен период на лечение с trazodone с  $0,72 \text{ kg/cm}^2$ , 26,8%,  $p=0,0004$ , (преди

лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1.96±0,25, мин. 1,52, максимум 2,6; след лечение 2,68±0,58, мин. 1,72, макс.3,91 при 95% интервал на доверителност); с pregabalin с 0,49 kg/cm<sup>2</sup>, 22%, p=0,015, (преди лечение 2,19±0,44, мин. 1,32, макс. 2,8, след лечение 2,68±0,47, мин. 1,63, макс. 3,4); с mydocalm - 0,54 kg/cm<sup>2</sup>, 17,8%, p=0,0922, (преди лечение 2,48±0,6, мин. 1,38, макс. 3,2, след лечение 3,02±0,54, мин. 2,04, макс. 3,8); с tizanidine - 0,401 kg/cm<sup>2</sup>, 14,3%, p=0,27 (преди лечение 2,4±0,42, мин. 1,62, макс. 3,2, след лечение 2,79±0,47, мин. 1,7, макс. 3,6). В контролната група здрави, средната стойност на прага на болка е висока 3,83 kg/cm<sup>2</sup>. (граф. 7).



Граф. 7. Динамика на средната стойност на прага на болка преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица (\*p<0,05)

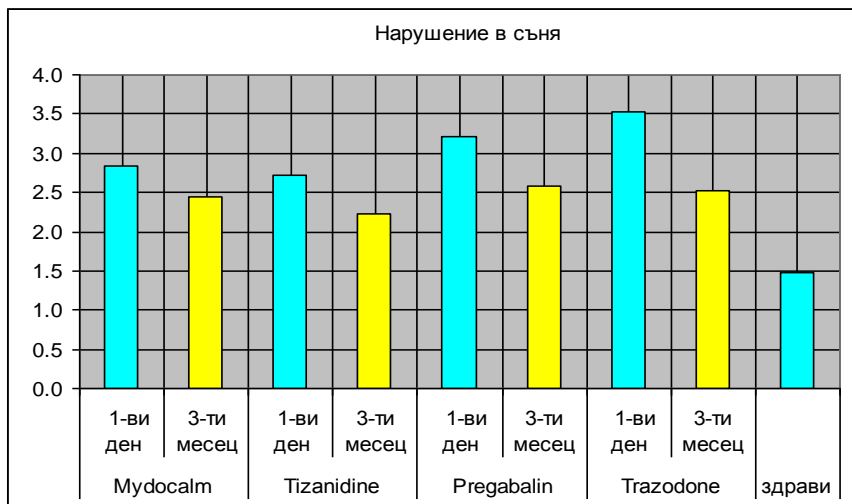
Статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на прага на болка в контролната група, сравнена с всички терапевтични групи преди и след лечението; при болните, лекувани с

trazodone. Според нашите резултати средният праг на болката се повишава след 3-месечно лечение с различни медикаменти между 14,3% и 26,8%. Ефективността на приложените медикаменти за повлияване на болката намалява в следния ред: trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine. Тези практически резултати могат да се използват в практиката при избора на подходящо средство за лечение на ФМ.

## 7. Резултати от динамиката на другите клинични прояви при ФМ преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица:

### 7. 1. Резултати от динамика на съня

На графика 8 са представени резултатите от положителната промяна на съня преди и след 3-месечен период на лечение в 4 терапевтични групи.



Граф. 8. Динамина на нарушенията на съня преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ( $p>0,05$ ).

Най-изразена е положителната динамика на качеството на съня при болните, лекувани с trazodone – повишаване на качеството на съня с 1,03 точки, 27,8%,  $p=0,07$ , (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,7±0,9, мин. 2, макс. 5, след лечение 2,61±1,2, мин. 0, макс. 4); pregabalin – с 0,78, 21%,  $p=0,7$ , (преди лечение 3,39±1,13, мин. 0, макс. 5, след лечение 2,61±1,39, мин. 0, макс. 5); mydocalm – повишаване на качеството на съня с 0,53, 16,9%, (преди лечение 3,13±1,15, мин. 0, макс. 5, след лечение 2,6±0,94, мин. 0, макс. 5); tizanidine – с 0,45, 15,2%, (преди лечение 2,95±1,63, мин. 0, макс. 5, след лечение 2,5±1,43, мин. 0, макс. 5). Статистически значима разлика се наблюдава в промяната на качеството на съня между здрави и всички болни преди и след лечението. Няма статистически достоверна разлика след лечението в терапевтичните групи.

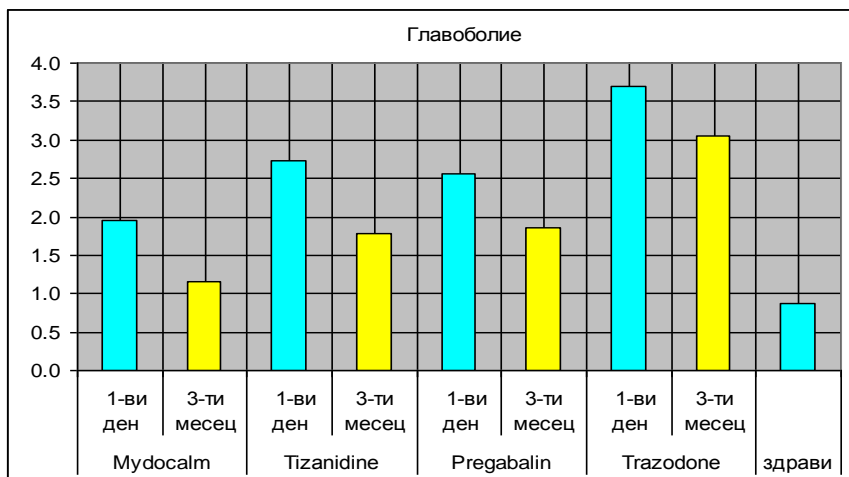
Ефективността на приложените медикаменти за повлияване на нарушенията в съня намалява в следния ред: trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine. Подредането на лекарствата по сила на действие е същото, както за повлияване на болката. Тези практически резултати могат да се използват в практиката при избора на подходящо средство за лечение на ФМ.

## **7. 2. Резултати от динамика на главоболието**

На графика 9 са представени резултатите от динамиката на главоболието. Най-добър е успехът от лечението в терапевтичната група с tizanidine – намаляването на интензивността на главоболието е с 1,01, 36%,  $p>0,05$ ; pregabalin – 0,81, 29,7%,  $p>0,05$ ; trazodone - 0,697, 21,9%,  $p>0,05$ ; mydocalm - 0,44, 21,5%,  $p>0,05$ .

Средната аритметична стойност на оценката за интензивността на главоболието в контролната група е 0,897, а в групите с болни достига до 3,64. Статистически достоверна разлика на симптома се наблюдава между здрави и всички болни преди и след лечението.

Практическите резултати от лечението на главоболието при ФМ показват най-висока ефективност на tizanidine, следван от pregabalin, trazodone и mydocalm. Качествата на tizanidine като миорелаксant с предимно централно действие повлияват спастичността на мускулите на главата и шията, която е една от причините за главоболието. В практиката за лечение на главоболието при ФМ, медикаментите могат да се подберат в посочения ред.

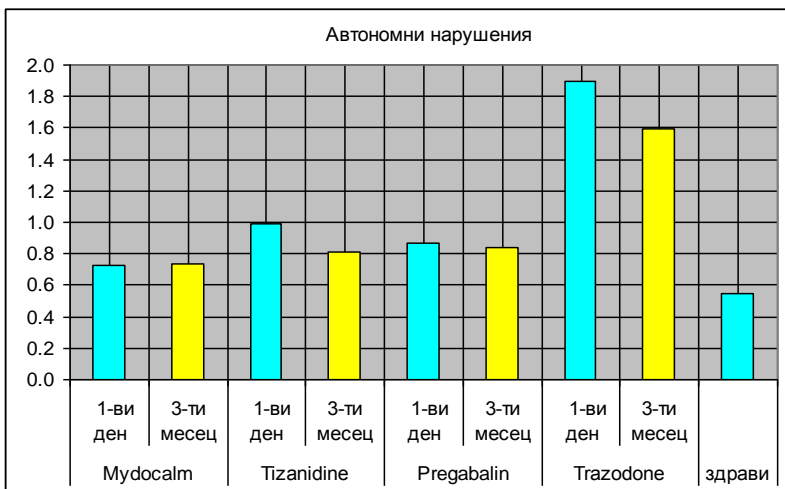


Граф. 9. Динамика на интензивността на главоболието преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ( $p > 0,05$ ).

Tizanidine ( $\alpha_2$ -адренергичен агонист) се прилага за лечение на различни видове болкови синдроми, като главоболие, ставна, миофасциална или невропатна болка, болки в гърба. Tizanidine има антиноцицептивен ефект, който е независим от ендогенната опиоидна система. Ефективността му върху главоболието е проследено в различни клинични проучвания. Приложен в доза 14 mg дневно, tizanidine редуцира честотата, продължителността и интензитета на главоболието (Krusz, J. K.).

### 7. 3. Резултати от динамиката на автономните нарушения

На графика 10 са представени резултатите от динамиката на автономните нарушения.



Граф. 10. Динамика на автономните нарушения преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна групи ( $p>0,05$ ).

Положителното повлияване в групите е както следва – при лекуваните с trazodone намаляват автономните промени с 0,30, 15,6%; pregabalin – 0,18, 10,3%; tizanidine - 0,07, 4,3%, с mydocalm - непроменени. При здравите контроли средната аритметична стойност на автономните нарушения има статистически достоверна разлика от тази само с групите болни.

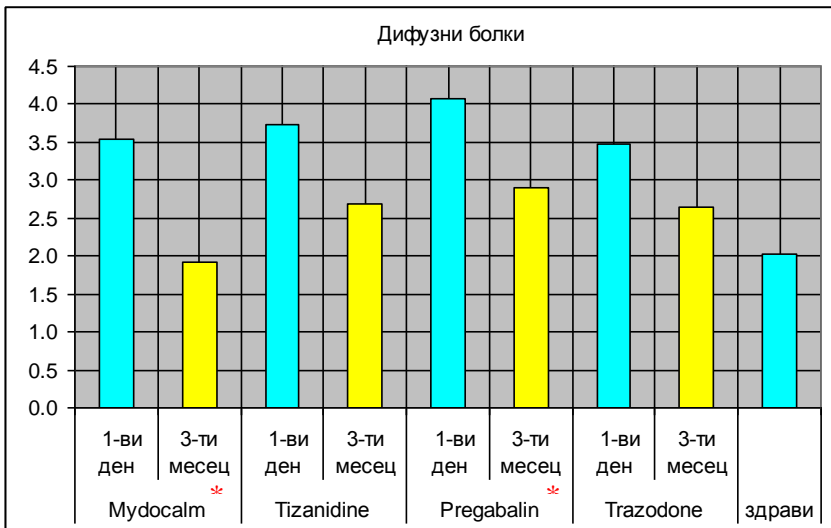
Положителната промяна на автономните нарушения след лечение е в ниска степен. Като относително ефективен се представя trazodone, който има анксиолитични свойства в приложената доза от 150 mg дневно. С приблизително еднакъв ефект са pregabalin и tizanidine. В практиката за

лечение на тези нарушения при ФМ, е необходимо комбиниране с други медикаментите.

#### **7. 4. Резултати от динамика на дифузните болки**

На графика 11 са представени резултатите от динамиката на дифузните болки преди и след лечението в 4 групи и контролна група здрави. Отбелязва се намаляване на интензивността им в терапевтичната група с mydocalm с 1,25, 32%,  $p=0,014$ , (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение  $3,92\pm 0,93$ , мин. 2, макс. 5, след лечение  $2,67\pm 1,16$ , мин. 0, макс. 5); с pregabalin – с 1,12, 27%, (преди лечение –  $4,16\pm 0,71$ , мин. 2, макс. 5, след лечение  $3,04\pm 0,92$ , мин. 1, макс. 5);  $p=0,0009$ , с trazodone – с 0,94, 25,8%,  $p=0,31$ , (преди лечение  $3,64\pm 1$ , мин. 1, макс. 5, след лечение  $2,7\pm 1,26$ , мин. 0, макс. 5); с tizanidine - с 0,91, 23,4%,  $p=0,13$ , (преди лечение  $3,81\pm 0,87$ , мин. 2, макс. 5, след лечение  $2,9\pm 0,97$ , мин. 1, макс. 5).

Има статистически достоверна разлика в намаляване на интензивността на дифузните болки след лечение с mydocalm и pregabalin, на здравите контроли и 4 терапевтичните групи в началото на лечението и групата с tizanidine в края на лечението.



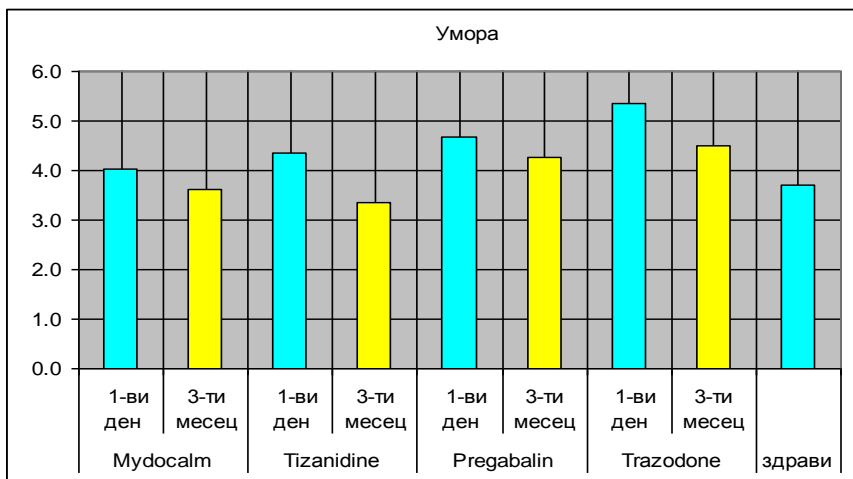
Граф. 11. Динамика на дифузните болки преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица (\* $p < 0,05$ ).

С най-добър ефект за повлияването на дифузните болки е mydocalm. Това потвърждава качествата му като медикамент с предимно периферен миорелаксиращ и аналгетичен ефект. Pregabalin, trazodone и tizanidine имат приблизително еднакъв ефект. Медикаментите могат да се подберат в този ред в ежедневната работа с болните.

### 7. 5. Резултати от динамиката на умората по FSS

На графика 12 се проследява динамиката в умората преди и след 3–месечен период на лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави. Повлияването на умората при болните, лекувани с tizanidine е с 0,73, 16%,  $p=0,19$ , (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение  $4,57 \pm 1,65$ , мин. 1, макс. 7, след лечение  $3,84 \pm 1,78$ , мин. 1, макс. 6); с trazodone - 0,85, 15,7%,  $p=0,047$ , (преди

лечение  $5,4 \pm 1,33$ , мин. 2, макс. 7,5, след лечение  $4,55 \pm 1,32$ , мин. 1,8, макс. 6,3); с pregabalin - 0,47, 10%,  $p=0,34$ , с mydocalm – 0,37, 9%,  $p=0,52$ .



Граф. 12. Динамика на умората преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ( $p>0,05$ ).

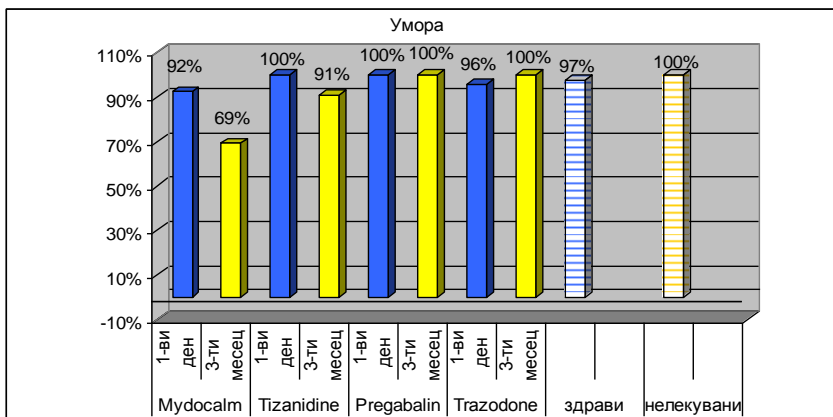
Средната стойност на умората при здрави е 3,726. По показателя умора, няма статистически достоверна разлика преди и след лечението. Приложени за подобряване на умората, медикаментите се подреждат в следния ред: tizanidine, trazodone, pregabalin и mydocalm. Със своя анксиолитичен ефект върху ЦНС, tizanidine и trazodone имат близък и подобър от останалите лекарства ефект.

## 7. 6. Резултати от динамиката на хроничната умора по MFIS

Резултатите за хронична умора преди и след лечение по MFIS са подобни на тези по FSS.

## 8. 1. Процентно съотношение на болните с умора и без умора

Умората се повлиява най-трудно при болните с ФМ. Прави впечатление, че само 3% от здравите нямат умора, останалите 97% се оплакват от хронична умора.



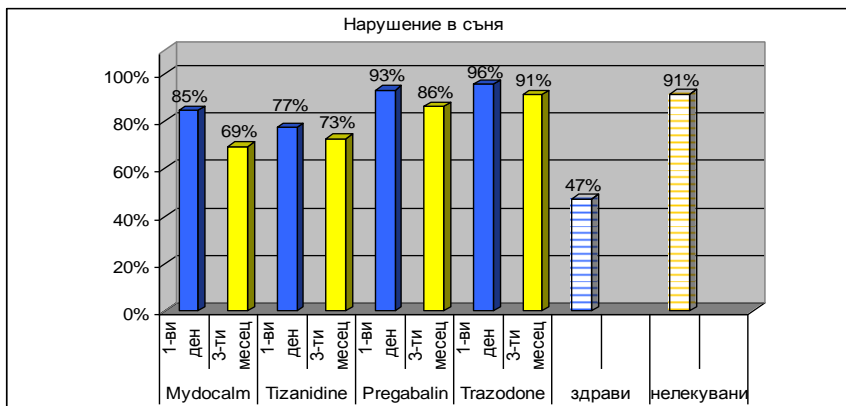
Граф. 13. Процентно разпределение на болните от всички групи и здравите с умора.

Всички нелекувани болни съобщават за умора, но тя не е проследена във времето. В групата лекувани с tizanidine и pregabaline всички болни в началото на лечението имат умора. След 3 месеца, тя не изчезва напълно при болните, лекувани с pregabaline. След лечение с mydocalm 13% от болните са без умора. След приложение на tizanidine, 9% от болните са без умора. В групата на болните, лекувани с trazodone, се увеличава броят им с умора след лечението, въпреки, че средната интензивност на умората намалява (представено е в предходните резултати). Според литературни източници (Chardran A.) от хронична умора се оплакват 9,5% в група с лека ФМ, 53,1% от група със средно-тежка ФМ и 43,6% от пациентите с тежка ФМ. Направеният анализ показва, че голям процент от българската популация страда от хронична умора. Повишаващият се стрес и редица

психогенни и битови фактори сред населението са причини, водещи до придружаваща умора.

## 8. 2. Процентно съотношение на болните с нарушения в съня.

В контролната група здрави без нарушения в съня са 47% от участниците. След лечението с *mydocalm*, 16% от болните са без нарушения в съня. В групата болни, лекувани с *pregabalin* след лечението без нарушения в съня са допълнително 7%, при лекуваните с *trazodone* - 5%, с *tizanidine*. – 4%



Граф. 14. Процентно разпределение на болните и здравите с нарушения в съня

При 91% от нелекуваните болни се регистрират нарушения в съня. Според литературни източници (Chardran A.) с промени в съня са 52,4% от пациентите в група с лека ФМ; 71,4% със средно-тежка ФМ и 69,2% от болните с тежка ФМ. Според нашия анализ половината от здравите и по-голяма част от болните имат нарушения в съня. След лечението с *mydocalm*, най-голям процент от болните имат пълно възстановяване на спокойния сън. Тези данни са с практическа стойност. При изписването на

подходящ медикамент за лечение, трябва да се вземат в съображение и резултатите от ефекта върху останалите клинични прояви.

### **9. 1. Резултати от изследването на тригемино-фациален (мигателен) рефлекс:**

При всички изследвани болни с ФМ и здрави след супраорбитална електростимулация са отведени R1 и R2 компоненти. Не се установяват значими разлики в параметрите на рефлекса между двете страни на тялото и между групите пациенти. Неврофизиологичните данни са представени в таблица 8.

	Латенция R1 (ms)	Латенция R2 (ms)	Площ R2 (mV*ms)
Контролна група (дясна страна)	10,4	32,0	2,01
SD	0,7	3,9	0,6
Фибромиалгия (дясна страна)	10,04	34,76	2,41
SD	0,8	3,7	0,56

Табл. 8. Неврофизиологични параметри на мигателния рефлекс – изследване на конвенционални параметри

### **9. 2. Резултати от изследването тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) рефлекс.**

Неврофизиологичните данни са представени в таблица 9. При десностранна стимулация на *comissura labialis* се предизвиква двустранен отговор при всички здрави контроли.

Групи	Страна с болка			
	ES1		ES2	
	латенция (ms)	Продъл- жителност (ms)	латенция (ms)	Продъл- жителност (ms)
Контролна група	11,83	19,43	47,79	32,88
SD	3,30	2,74	10,04	8,73
ФМ	16,64*	18,21	52,49	13,78*
SD	6,90	6,45	21,47	8,43
ХТГ (разлика Л-Д)	16,35*	18,24	48,33	22,59*
SD	5,45	7,59	10,05	11,27
ХТГ (Л=Д)	14,00	15,19	49,03	22,50*
SD	6,29	4,53	11,83	9,99

Табл. 9. Неврофизиологични данни за масетерен-инхибиторен рефлекс (\* $p < 0,05$  в сравнение с контролна група).

При пациентите с ФМ е удължено латентното време на ES1 двустранно, ES2 се получава със скъсена продължителност двустранно.

### 9. 3. Резултати от изследването тригемино-цервикален рефлекс.

При групата пациенти с ФМ, тригемино-цервикалният рефлекс е със скъсена начална латенция двустранно, в сравнение със здравите контроли.

Не се установяват значими разлики в останалите параметри на отговора между двете страни на тялото и между групите.

При нашето изследване на рефлекс с ЕНМГ, се установява скъсяване на продължителността на ES2 при пациентите с ФМ, като абнормните промени са двустранно изразени. Данните са доказателство за общи механизми на развитие на хроничната болка, вероятно свързани с ендогенния контрол на болката при ФМ. Нужни са допълнителни изследвания, за да се прецени категорично дали ES2 при ФМ се различават по същество от здравите контроли и дали тези промени са свързани с болката. При изследване на масетерен инхибиторен рефлекс в нашето проучване, втората фаза на супресия на мускулната активност ES2 при всички болни с ФМ е с намалена продължителност. Смята се, че периодите на екстероцептивна супресия на дъвкателни мускули, в частност масетерният инхибиторен рефлекс, се регулират от активността на антиноцицептивната система. Промяната в рефлекса отразява абнормна антиноцицептивна функция, в нашето проучване се установяват двустранни промени в посока на повишена възбудимост на рефлекса. Тези промени са по-изразени при групата с ФМ, отколкото при изследвани пациенти с хронично тензионно главоболие. Скъсяването на латентното време при тригемино-цервикалния рефлекс, както и намалената продължителност на ES2 на масетерния инхибиторен рефлекс, предполагат намаление на инхибиторната активност на стволните интерневрони при ФМ.

В заключение, проведеното неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлекс поддържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при пациенти с различни видове хронични болкови синдроми – ФМ.

## 10. Определяне на специфичност и сензитивност на диагнозата фибромиалгия.

Осъществява се чрез непараметричен анализ. В анализа са включени болни и здрави индивиди. Анализът е извършен, като се използват резултатите от измерването на прага на болка преди и след лечението при болните и единичното измерване при здравите контроли. По този начин се установява положителната предиктивна стойност на диагнозата въз основа на критериите на ACR 1990 година.

Анализът представя два показателя:

- сензитивност - показва процента на реално болните пациенти, които се диагностицират като болни при стойност по-малка или равна на  $4 \text{ kg/cm}^2$ ,
- специфичност (1–специфичност) - показва процента на реално здравите, които се диагностицират като болни при стойност по-малка или равна на  $4 \text{ kg/cm}^2$ .

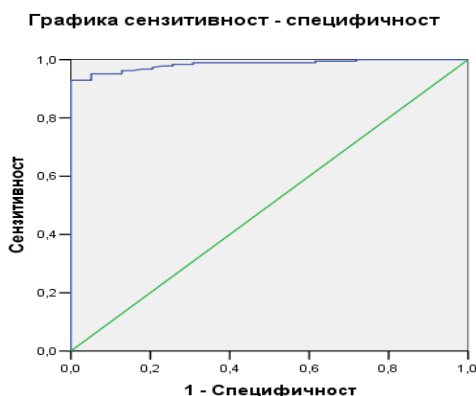
В табл. 10 е показан пример от нашите резултати. Представено е измерване на праг на болка, равен на  $4 \text{ kg/cm}^2$ , който се приема за нормален (табл. 10).

Праг на болка	Сензитивност	Специфичност
4,06	1	0,79
3,975	1	0,77

Табл. 10. Оценка на сензитивност и специфичност на прага на болка

Първата стойност за сензитивност е 1. Тя показва, че за стойности на праг на болка до  $4,06 \text{ kg/cm}^2$ , 100% (всички болни) ще бъдат коректно диагностицирани като болни. Ако прагът на болка е до  $3,97 \text{ kg/cm}^2$ , то процентът на коректно диагностицирани болни ще се запази – 100%.

Първата стойност за специфичност (1–специфичност) е 0,79. Тя показва че за стойности на праг на болка от нула до 4,06, около 21% от всички здрави пациенти ще бъдат некоректно диагностицирани като болни. При праг на болка до 3,97 около 23% от всички здрави ще бъдат некоректно диагностицирани като болни. Графиката представлява ROC крива за измерения праг на болка, спрямо стандартно възприетия праг на болка от 4 kg/cm<sup>2</sup>. Положителната предиктивна стойност (ППС), която показва каква част от болните и здравите са диагностицирани правилно според критериите на ACR 1990 е 86%. Тази ППС е с висока чувствителност за диагнозата ФМ.



Граф. 15. ROC крива на измерения праг на болка спрямо възприетия от ACR 1990 за отношението сензитивност – специфичност при 95% интервал на доверителност (AUC=0,984; 95% CI:0,971-0,997)

Прагът на болка 4 kg/cm<sup>2</sup>, възприет от ACR 1990 година, определя добра сензитивност, но ниска специфичност на критерия. От нашите резултати специфичността за поставяне на диагноза е 79%. Интерес за

клиничната практика представлява повишаването на сензитивността и понижаването на специфичността (1-специфичността). Като максимални стойности на специфичност (1-специфичност), може да се възприемат стойности около 10%. В този случай 10% от здравите ще бъдат диагностицирани като болни.

Приемливи стойности за сензитивност са около и над 95%. При тези стойности 95% от болните ще бъдат диагностицирани като такива. В този случай има риск от максимално 5% здрави, диагностицирани неправилно като болни.

### **11. Математически модел (скор) за оценка на състоянието на болните с ФМ въз основа на прага на болката и всички придружаващи клинични оплаквания.**

Чрез използването на дискриминантен анализ може да се определи кои от придружаващите клинични оплаквания на болните имат най-силно влияние при поставянето на диагнозата. Те се представят с различна сила при поставянето на диагнозата. Най-голямо е участието на прага на болка. Следват хроничните дифузни болки и нарушения в съня – 3 пъти по-слабо влияние; главоболие и автономни нарушения – имат 4 пъти по-слабо влияние. Хроничната умора има 5-6 пъти по-слабо влияние върху поставянето на диагнозата.

Всеки един от придружаващите симптоми на болните участват в анализа с абсолютната си стойност и се интерпретират като корелационни коефициенти. Изградена на база на дискриминантния анализ, комплексната оценка (скор, математически модел) на болния с ФМ представлява следното уравнение:

$$Y = -4,9 + 1,80 * I + 0,27 * II - 0,26 * III + 0,01 * IV - 0,027 * V - 0,01 * VI - 0,04 * VII$$

I – праг на болка, II – промени в съня, III – главоболие, IV – вегетативни нарушения, V - дифузни болки, VI – хронична умора, оценена по FSS, VII – умора, оценена по MFIS.

Индивидите се класифицират като болни при резултат (Y) по-малък от 0,9. При резултат, който е по-голям или равен на 0,9, индивидът се класифицира като здрав. Математическият модел може да послужи за поставяне на диагноза и за оценка на промяната на състоянието на болния преди и след лечението. При възприемане на 90% за коректна класификация на пациентите, моделът е статистически значим.

## **12. Алгоритъм за подход и лечение при ФМ, въз основа на болезнените точки и останалите симптоми.**

12. 1. Поставяне и потвърждаване на диагноза ФМ чрез анамнеза, клиничен преглед и долориметрия, лабораторни изследвания:

- анамнестично проучване на болния – пол, възраст, възраст на поява на оплакванията, образование, семейно положение, наличие на допълнителни психологически фактори;

- установяване от ревматолог на основните симптоми – наличие на дифузна хронична болка с продължителност повече от 3 месеца, наличие на повече от 11 от 18 болезнени точки с праг на болка  $<4 \text{ kg/cm}^2$  (акцентуиране на 7 най-чувствителни болезнени точки), нарушения в съня, умора, автономни нарушения, главоболие, оценка на активността и функционалната способност на болния с подходящи въпросници и скали;

- установяване наличието на други заболявания – ревматични болести, депресия, тревожност;

- провеждане на лабораторни изследвания – изследване на СУЕ, СРП, пълна кръвна картина и биохимия, маркери за хепатит, туберкулоза, невромедиатори в плазмата, EBV IgG и IgM в серума на болните;

- оценка на наличието на придружаващи фактори, от които зависи ефективността на лечението.

12. 2. Провеждане на обучение на болния на базата на направена оценка на водещите симптоми и тяхната сила.

12. 3. Лечение

12. 3.1. прилагане на медикаментозно лечение в зависимост от водещите клинични симптоми:

- водещ нисък праг на болка в болезнените точки и/или нарушения в съня и/или умора – лечение с trazodone, при недостатъчен ефект - pregabalin или mydocalm,

- водещ нисък праг на болка и/или главоболие – tizanidine или pregabalin, последван от mydocalm,

- водещ нисък праг на болка и/или автономни нарушения – trazodone, pregabalin или mydocalm, комбинирани допълнително с вазодилататор;

12. 3.2. да се използват адекватни терапевтични дози от медикаментите: trazodone 150-300 мг дневно, mydocalm 450 мг дневно, pregabalin 300 мг дневно, tizanidine 12 мг дневно;

12. 3.3. при недостатъчен или липса на терапевтичен ефект след 3 месеца се препоръчва комбинирано лечение:

- trazodone+ mydocalm;

- trazodone+ tizanidine;

- pregabalin+ mydocalm;

- pregabalin+ tizanidine;

12. 3.4. към всички медикаментозни средства може да се добави немедикаментозно лечение.

12. 3.5. провеждане на разговори и психотерапия с болните с ФМ.

## IX. ИЗВОДИ

1. Установяване на праг на болка под  $4 \text{ kg/cm}^2$  в 7 болезнени точки (Окципитална област Д+Л, Шиен отдел Д, Епикондил Л, Голям трохантер Д, Глутеус Д+Л) има най-малко 90% принос за поставяне на диагнозата.
2. Оценката на ефекта от лечението може да се извърши чрез проследяването на прага на болка в същите 7 точки.
3. Най-висока ефективност по отношение на прага на болката, умората и промените в съня има trazodone, последван от mydocalm и pregabalin.
4. При болни с ФМ и водещо главоболие е ефективен tizanidine.
5. Наличието на корелация при болните с ФМ между прага на болка и нарушенията в съня и дифузните болки води до добър ефект от приложеното лечение върху тези клинични симптоми.
6. Установяването на еднакъв праг на болка от двете страни на тялото във всички болезнени точки във всички терапевтични групи не потвърждава хипотезата за хемифибромиалгия.
7. Установяването се ниски плазмени концентрации на серотонин в серума на болни с ФМ доказва, че механизмите за развитие на ФМ са комбинирани.
8. Получените резултати от плазмените концентрации на норадреналин в серума на болни с ФМ насочва към други патофизиологични механизми.

9. Наличието на високи титри на Epstein Barr-virus IgG предполага се, че те имат място в патогенезата на ФМ при нашите болни.

10. Резултатите от неврофизиологичното проучване върху тригеминални рефлекси поддържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при хронични болкови синдроми – ФМ.

11. Прагът на болка  $4 \text{ kg/cm}^2$ , възприет от ACR 1990 година, отнесен за нашите болни определя добра сензитивност и специфичност на критерия.

12. Предложеният алгоритъм за последователност при диагнозата и лечението на ФМ е базиран на резултатите от практическата работа с болните с ФМ.

## **Х. ПРИНОСИ:**

### **1. Методични**

1. 1. За първи път в България е проведено мащабно клинично сравнително наблюдение за клиничното протичане и лечение на болни с фибромиалгия.
1. 2. За първи път в България е приложен точен метод за измерване на прага на болка – долориметър с накрайник  $1 \text{ kg/cm}^2$ .
1. 3. Предложени са въпросници за оценка на придружаващите клинични симптоми при ФМ – нарушения в съня, главоболие, автономни нарушения, дифузна болка, умора.
1. 4. Предложен е математически модел (скор) за комплексна оценка на всички клинични оплаквания на болните с фибромиалгия.

### **2. Научно-теоретични**

Разработена е теорията на изследването и динамиката на болезнените точки като част от подхода към анализа и лечението на хроничната болка с помощта на точни метрични методи и скали.

### **3. Научно-приложни**

- 3.1. За първи път в България се установява по-малък брой от 11 болезнени точки, които могат да се измерват и по тяхната промяна да се оценява ефекта от лечението.
- 3.2. Откриват се конкретните 7 болезнени точки, които имат най-динамична промяна в хода на лечението.
- 3.3. Установява се точния брой на болезнените точки, по-малък от 11, които имат повече от 90% принос при поставянето на диагнозата.
3. 4. За първи път се представя сравнително наблюдение с различни групи медикаменти за лечение на болни с ФМ, в което се оценява ефекта върху прага на болката и придружаващите клинични симптоми при болни с ФМ.

3.5. За първи път са установени и описани всички корелационни зависимости между клиничните симптоми при болни с ФМ.

3.6. Извършено е проучване на влиянието на невромедиаторите серотонин, адреналин и норадреналин при болни с ФМ.

3.7. Извършено е проучване на влиянието на титъра на Epstein Barr-virus IgG върху клиничните прояви при болни с ФМ.

3.8. Предложен е алгоритъм за диагноза и лечение на ФМ във връзка с прага на болка в болезнените точки и придружаващите клинични оплаквания.

#### **4. Приноси с потвърдителен характер**

4.1. Определени са специфичността и сензитивността на болезнените точки за поставяне на диагноза според възприетите критерии от ACR 1990 година.

4.2. Извършено е неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлексни при пациенти с ФМ, което потвърждава концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при хронични болкови синдроми – ФМ.

## ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### **I. Научни публикации в български научни списания и сборници**

- 1. В. Гергинова,** Р. Рашков, И. Миланов. Фибромиалгичен синдром. Българска неврология, 2004, том 4, брой 4, 162-169.
- 2. В. Решкова,** Р. Рашков. Нови аспекти в лечението на фибромиалгията. Ревматология, год. XVIII, 2010, 2, 13-21
- 3. В. Решкова, Р. Рашков, Зл. Коларов, П. Бежарова.** Ефект на специфичния механизъм на действие на Trazodone (Trittico) като самостоятелен представител от група SARI при болни с фибромиалгия. Ревматология, год. XVIII, 2010, 2, 57-60.
- 4. В. Решкова,** Р. Рашков, Зл. Коларов. Изследване на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти, Ревматология, год. XVIII, 2010, 4, 47-52.
- 5. В. Решкова,** Р. Рашков. Фибромиалгията–хронично ревматично заболяване и ефект от лечение с тритико. Трети юбилеен конгрес по обща медицина с международно участие. Сборник резюмета и пълни текстове. Направление II – пълни текстове. 39-41, ноември 2010. Национално сдружение на общопрактикуващите лекари в България (НСОПЛБ).
- 6. В. Решкова,** Р. Рашков, И. Миланов. Оценка на зависимостта на прага на болката от концентрацията на невромедиатори в серума – адреналин, норадреналин и серотонин, при болни с фибромиалгия (положителни за IgG Epstein-Barr вирус). Ревматология, год. XIX, 2011, 3, 65-68.

### **II. Научни публикации в чуждестранни списания на английски език с импакт-фактор**

- 1. V. Reshkova,** R. Rashkov. Most dynamic tender points in fibromyalgia patients under treatment, Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 65, No9, 2012, 1289-1296. IF 0,21

2. **V. Reshkova**, R. Rashkov. Evaluation of pain and accompanying clinical manifestation in fibromyalgia patients under with different medication group. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 65, No12, 2012. IF 0,21

### **III. Научни публикации в чуждестранни списания на английски език без импакт-фактор**

**V. Reshkova**, R. Rashkov. Osteoarthritis and fibromyalgia. Balneologia, 38, No2, 2012, 35-40.

### **IV. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в България**

1. **В. Решкова**. Фибромиалгия и остеоартроза. Първа национална конференция по остеоартроза и остеопороза. София, 2008 г., Сборник резюмета.

2. **В. Решкова**. Лечение на фибромиалгията. Национална конференция по ревматология. София, 2008, Ревматология, год. XVI, 2008, 4.

3. Зл. Коларов, **В. Решкова**, Р. Рашков. Фибромиалгията-тайнствена и непозната, Пета национална конференция за изследване и лечение на болката с международно участие. Велико Търново, 03. 06 – 05. 06. 2010, Сборник резюмета.

4. **В. Решкова**, Р. Рашков. Фибромиалгията–хронично ревматично заболяване и ефект от лечение с тритико. Трети юбилеен конгрес по обща медицина с международно участие. Сборник резюмета и пълни текстове. Направление I – резюмета. Стр.6; ноември 2010. Национално сдружение на общопрактикуващите лекари в България (НСОПЛБ).

5. **В. Решкова**, Р. Рашков. Оценка на зависимостта и степента на болковия праг при болни с фибромиалгия (положителни за Epstein-Barr virus) от концентрацията на невромедиатори в плазмата – серотонин, адреналин и норадреналин. Национална конференция по ревматология с

международно участие, Правец, 19-22. 10. 2011, Ревматология, год. XIX, 2011, 3, 27.

**6. В. Решкова.** Генерализирани болкови синдроми. Национална конференция по ревматология с международно участие – Дванадесет кръгли маси, Златни пясъци, 20-23. 09. 2012.

**7. В. Решкова.** Динамика на болезнените точки при ФМ. Национална конференция по ревматология с международно участие – Дванадесет кръгли маси, Златни пясъци, 20-23. 09. 2012.

**V. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в чужбина**

**V. Reshkova, R. Rashkov.** Osteoarthritis and fibromyalgia. 3<sup>rd</sup> Trilateral meeting on osteoporosis and osteoarthritis. Belgrad, 28. 06.-01. 07. 2012.