

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”**

ДИСЕРТАЦИЯ

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.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Използвани съкращения	6
II. Въведение	7
III. Литературен обзор	8
1. Определение	8
2. История на фибромиалгията	8
3. Критерии за диагноза	9
4. Епидемиология	13
5. Етиология и патогенеза	14
5. 1. Травматизъм, стрес и начин на работа	14
5. 2. Хипотеза за вирусна, бактериална или паразитна инфекция	15
5. 3. Депресивни състояния	17
5. 4. Проблеми със съня, невъзстановяващ сън	17
5. 5. Имунната хипотеза	18
5. 6. Генетична предиспозиция	19
6. Патогенеза на ФМ	19
6. 1. Ноцицепция	20
6. 2. Централна сензитизация при ФМ	20
6. 3. Нервно-ендокринна регулация	22
6.4. Мозъчно кръвообращение	24
6. 5. Хормонални промени	24
6. 6. Периферни механизми на регулация	25
6. 7. Хипотеза за увреждане на мускулната тъкан	26
6. 8. Хипотеза за хипометаболизма	27
7. Клинични прояви при ФМ	29
7. 1. Болка	29
7. 2. Умора, синдром на хронична умора	30
7. 3. Нарушения на съня	30
7. 4. Автономни симптоми	31
7. 5. Депресия, тревожност и стрес	31
7. 6. Когнитивни и дисоциативни разстройства	32

8. Диференциална диагноза на ФМ	34
9. Лечение на ФМ	35
9. 1. Медикаментозно лечение на ФМ	36
9. 2. Немедикаментозно лечение	45
IV. Изводи от литературния обзор	49
V. Цел и задачи	50
VI. Клиничен материал и методи	52
1. Клиничен материал	52
1. 1. Група болни, лекувани с trazodone	55
1. 2. Група болни, лекувани с pregabalin	56
1. 3. Група болни, лекувани с mydocalm	56
1. 4. Група болни, лекувани с tizanidine	57
1. 5. Група болни с ФМ, останали без лечение	58
2. Използвани методи	60
2. 1. Анамнеза и преглед на болните	61
2. 2. Измерване на прага на болката в 11 от 18 болезнени точки	61
2. 3. Оценка на придружаващите клинични оплаквания на болните	62
2. 4. Параклинични методи	66
2. 5. Изследване на рефлексите с ЕМГ за оценка на хроничната болка	67
2. 6. Медикаментозни методи	67
2. 7. Статистически методи	68
VII. Резултати	72
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	72
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	75
3. Резултати от анализ на болезнените точки по локализация, информативност и корелация с клиничното протичане и поставянето на диагноза ФМ	77

3. 1. Резултати по отношение на локализацията на болезнените точки и динамика в хода на проведеното лечение	84
4. Резултати от оценка на корелацията на динамиката на прага на болка в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми	85
5. Резултати от корелационна зависимост между прага на болката в болезнените точки от дясната страна на тялото, сравнени с лявата страна на тялото	92
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	95
7. Резултати от динамиката на другите клинични прояви при ФМ преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица	98
8. Резултати от оценка на наличието на различни клинични прояви при болните с ФМ, представени като проценти	106
9. Резултати от изследване на концентрацията на Epstein Barr-virus в серум и на невромедиатори серотонин, адреналин и норадреналин в плазмата на болни с фибромиалгия	112
10. Резултати от изследването на рефлексии – тригемино-фациален (мигателен), тригемино-цервикален и тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) при болни с ФМ	116
11. Определяне на специфичност и сензитивност на диагнозата фибромиалгия	117
12. Оценка на състоянието на болните с ФМ въз основа на прага на болката и всички придружаващи клинични оплаквания	120
13. Алгоритъм за подход и лечение при ФМ, въз основа на болезнените точки и останалите симптоми	122
VIII. Обсъждане	124
IX Изводи	150
X. Приноси	151
XI. Приложения	153
XII. Библиография	166
Публикации, свързани с дисертационния труд	180

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица

АНС - Автономна нервна система
АТФ – Аденозин-три-фосфат
ФМ – Фибромиалгия
ЕЕГ – Електроенцефалография
СЛЕ – Системел лупус еритематодес
ТТ – Тригерни точки
ЦНС – Централна нервна система

На латиница

ACR – Американска колегия по ревматология
ACTH – адренокортикотропен хормон
CRH - Corticotropin-releasing hormone
EBV – Epstein Barr Virus
EULAR – European League Against Rheumatism
FIQ – Fibromyalgia Impact Questionnaire
FSS – Fatigue Severity Scale
MFIS – Modify Fatigue Impact Scale
MOS-Sleep Scale - Medical Outcome Study Sleep Scale
PET – Позитронна емисионна томография
RDI - Rheumatologic Distress Index
SARI - Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors
SF-36 - MOS Short Form 36
SNRI – Serotonin Noradrenaline Reuptake 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 Американска 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. Прагът на болката в тези точки трябва да е с по-малко налягане от 4 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-нисък от 4 kg/cm^2 точно в 11 от 18 точки и наистина ли е необходимо да има 11 болезнени от 18 точки, за да се постави диагноза ФМ (Roland Staud, 2002)? 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.

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. Измерването на прага на болка с долориметър на Fisher е основен метод за диагноза на болестта. Този уред дава възможност за оценка и анализиране на болезнените точки.

III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Определение.

Определението за ФМ е дадено от ACR през 1990 г. Характеризира се с генерализирани болки, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени точки. Палпацията в тези точки трябва да е с по-малко налягане от 4 kg/cm^2 (166). ФМ се характеризира с наличието на миогелози, които са индуцирани от хипоксия на мускулната тъкан. Използват се и други термини за промяната на различни структури на мускулната тъкан - фиброзит, полиинсерционит, полиентезопатия, фибромиалгичен синдром, миофиброзит, миоинсерционит, дифузен идиопатичен болков синдром. ФМ се припокрива с други заболявания като „colon irritabile”, феномен на Рейно, тензионно главоболие, хронични идиопатични болки в кръста, синдром на хроничната умора и други (145).

Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи. Най-често се среща между 20 и 50 годишна възраст. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1. От ФМ страдат 7 до 10 млн. американци, което е 3 до 6 % от популацията. Няма определена етническа предиспозиция. Няма епидемиологични данни за разпространението на ФМ в България (2). Проспективно клинично проучване върху голям брой пациенти с ФМ показва, че те имат приблизително 10 визити при лекар годишно, 1 хоспитализация по повод ФМ на 3 години, а цената за лекарства и медицинска помощ се изчислява на 2 000 щатски долара годишно (119). Друго проспективно проучване показва, че цената за медицински грижи и медикаменти за пациент с ФМ се изчислява на 6 000 щ.д. годишно, сравнено с 2 500 щ.д. за останалите пациенти (119).

2. История на фибромиалгията.

Дифузни мускулно-скелетни болки са описани още от Хипократ (30). През 1824 Valfour съобщава, че има връзка между наличието на болезнени точки и ревматизъм.

През 1945 Соретан описва палпиране на уплътнения в подкожната тъкан при пациенти с оплаквания, подобни на ФМ.

През 1975 г., а също и по-късно, Moldofsky установява връзка между невъзстановяващ сън и болки в мускулите и сухожилията (113,114).

В специално издание на American Journal of Medicine през септември 1986 год. е отбелязано официалното навлизане на термина фибромиалгия в медицинската литература (164).

През 1992 г. световната здравна организация включва ФМ в Десетата Международна класификация на болестите, в групата на ревматичните ставни болести - M.79.0. Днес ФМ е обект на много клинични и научни изследвания, както за установяване на етиологичните причини и клиничните аспекти на заболяването, така и на социалните проблеми (30).

3. Критерии за диагноза.

ACR приема два критерия за диагноза:

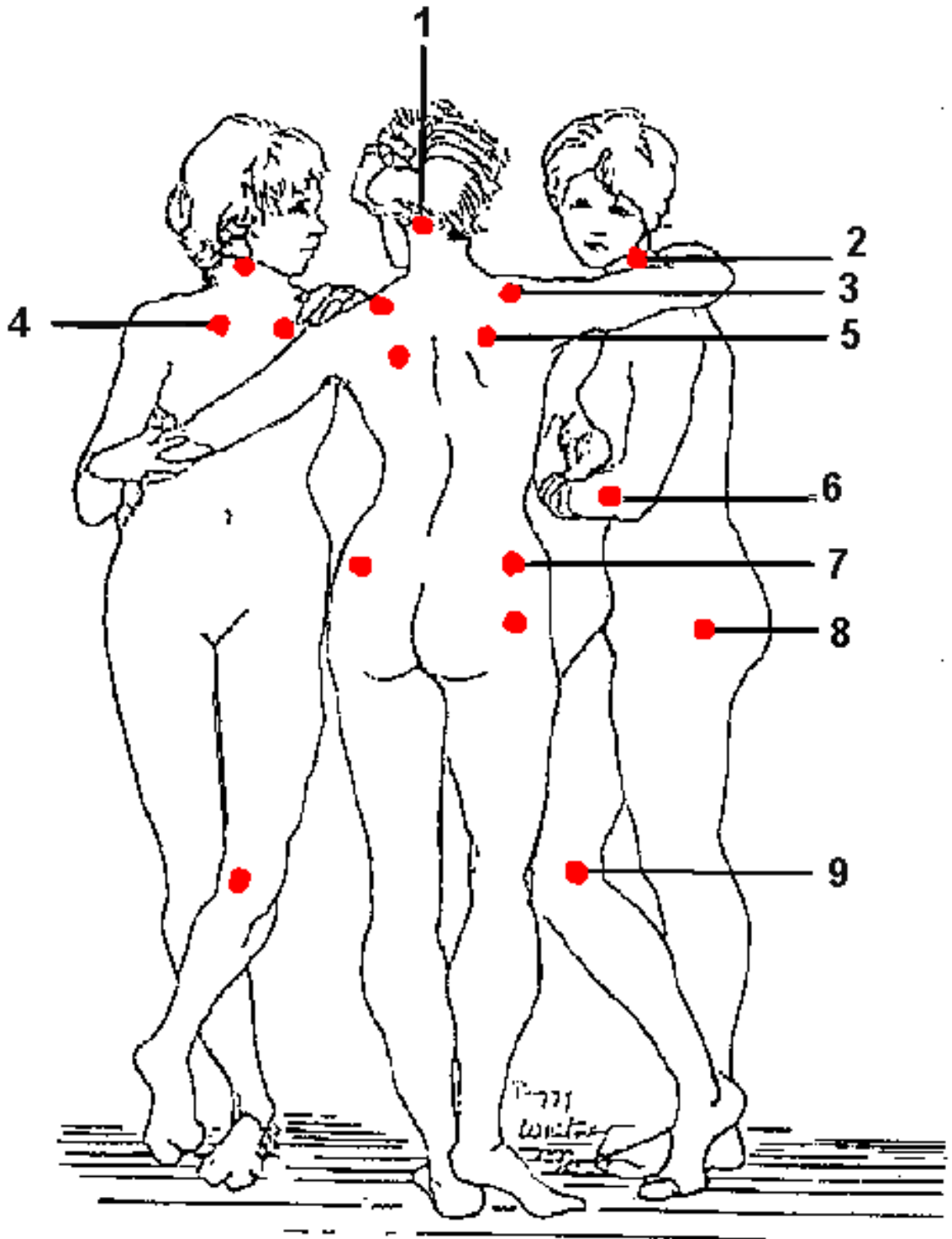
3. 1. Първи критерий - дълбока, дифузна болка в дясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

3. 2. Втори критерий - болки, провокирани най-малко в 11 от 18 болезнени точки:

1. Occiput (оксипитална област) - двустранно в инсерциите на mm. suboccipital;
2. Low cervical (шиен отдел C₅-C₇) - двустранно в областта на пространството на processi transversii на ниво C₅-C₇;
3. Supraspinatus (мускулус супраспинатус) - двустранно по медиалния ръб на spina scapulae
4. Second rib (втора костохондрална става) - двустранно, на втора косто-хондрална става, от латералната част на ставата;
5. Trapezius (трапецовиден мускул) - двустранно
6. Lateral epicondyle (епикондил на лакетна става) - двустранно, на 2 см дистално от епикондила;
7. Gluteal (глутеус) - двустранно;

8. Greater trochanter (голям трохантер) - двустранно, върху задната част на трохантерната проминенция;

9. Кнее (коляно) - двустранно, по медиалната повърхност, проксимално от ставната линия (Фиг. 1).



Фиг. 1. Болезнени точки при фибромиалгия (представени върху „Трите грации” на Renoire)

Болезнените точки са налице при всички хора, но при пациентите с ФМ :

1. Тригерните точки са болезнени при по-малък натиск от 4 kg/cm^2 ;
2. Болката е по-продължителна, понякога трае цял ден;
3. Болката е по-силна;
4. Тя ирадира в много обширни зони и понякога наподобява различни висцерални заболявания;
5. Болката става факт на съзнанието и смущава ежедневието на пациентите (9).

Болезнените (тригерни) точки (ТТ) са различни видове:

- миофасциални ТТ,
- кожни и рѐбцови ТТ,
- лигаментарни ТТ,
- надкостни ТТ,
- акупунктурни ТТ (в 71% съвпадат с миофасциалните ТТ),
- моторни ТТ (9).

Характеристики на миофасциалните болезнени (тригерни) точки.

Миофасциалните ТТ са често явление и фактор на дистрес в живота на всеки човек. Установени са при 54% от здравите жени и 45% от здравите мъже (142). Нормално в мускулите не се палпират тригерни точки, но всеки може да ги развие (да се активират, да станат болезнени). ТТ може да се активират във всяка възраст с прецилекия към средната (31 до 50 години), когато жизнената активност е максимална, като преобладава женският пол (142,143). Миофасциалните ТТ се активират от хронично травмизиране на мускулите при чести микротравми, неправилна работна поза, стрес, тревожност и други. Съществуват различни термини за миофасциалните ТТ – мускулен ревматизъм, ревматична миалгия, миогелоза, фибромиалгия, интестициален миофиброзит, миофасциит, фиброзит и други (38).

Миофасциалните ТТ са зони на свръхчувствителност в определена тъкан, обикновено в уплътнение на мускула или неговата фасция. Те са локално болезнени и чувствителни. При компресия и достатъчна стимулация дават

специфична за този мускул отразена болка, чувствителност, автономни феномени и разстройства в проприоцепцията. Те ограничават пълното разтягане на мускула и предизвикват локален отговор на потрепване на мускулните влакна при адекватна стимулация (5). С термина миофасциални болкови синдроми се означава болка или автономни феномени, отразени от миофасциалните ТТ с последваща дисфункция. Болката при миофасциалните синдроми винаги е свързана с активиране на ТТ. Миофасциалните синдроми представляват регионална форма на ФМ (152). Механизмите на активиране на ТТ остават неизяснени. Въпреки, че миофасциалните ТТ възникват в определени зони на мускулите и са с диаметър от порядъка на няколко милиметра, те не са тясно свързани с конкретна анатомична структура, като мионеврален синапс, мускулни вретена, апарат на Голджи и т.н (151). Свободните нервни окончания на немиелинизираните С влакна са широко разпространени между мускулните влакна, в зоните до мускулните сухожилия и адвентицията на кръвоносните съдове. Миофасциалните ТТ, които започват с мускулна напрегнатост, стават място за сензитизация на нервните влакна, повишен метаболизъм и редуцирана циркулация (151). Процесът на възникване на миофасциалните ТТ, започва с начална фаза на дисфункция. Със засилване на тежестта преминава в дистрофична фаза с характерни хистологични промени. Физиологичната контракция на мускулните влакна води до усещане за напрегнатост и втвърденост, в сравнение с околващите мускулни влакна (165).

ТТ са по-често в постуралните мускули на шията, раменния и тазовия пояс. Засягат се горната част на *m. trapezius*, *mm. scalene*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. levator scapulae*, *m. quadriceps lumborum* (151). Характеристиките на миофасциалните ТТ, отговорни за развитието на ФМ са следните:

- ТТ представлява свръхраздражима област, локализирана в самия мускул или неговата фасция,
- болката може повторно да се предизвика от натиск с пръст със сила по-малка от 4 kg/cm^2 или от убождане с игла,
- болката в ТТ не ирадира в познатите зони на Захарин-Head и дерматомите на съответните нерви,

- болките от миофасциалните ТТ имат самостоятелна ирадиация - части от дерматом, части от 2 съседни дерматома, миотом и т.н.,
- най-важните клинични характеристики на миофасциалните ТТ включват типичен за съответния мускул патерн на отразена болка и локална чувствителност в палпаторно уплътнената зона на мускула, който е скъсен и с отслабена функция (151,160).
- болката може да бъде в покой и при движение. При натиск в ТТ обикновено болката е тъпа, често в дълбочина, с вариращ интензитет от лек дискомфорт до тежка и мъчителна болка. С термина „симптом на подскока” (jump sing) се означава реакция, при която болният извършва рязко защитно движение и може да извика в отговор на натиск върху ТТ. Този отговор може да възникне в покой или само при движение, да се засили при натиск,
- в активните ТТ се развиват защитни механизми, ограничаващи движенията. Това води до мускулна болка, спазъм и дисфункция,
- активността на миофасциалните ТТ продължава дълго след премахване на влияещия фактор,
- те могат да бъдат активирани от физическо претоварване, директно дразнене, преохлаждане, нервен стрес,
- миофасциалните ТТ могат непряко да се активират и от други ТТ, висцерални и ставни заболявания и емоционални разстройства,
- възбудимостта на ТТ може да бъде усилена от латентно до активно състояние от редица психогенни, термични, метеорологични, механични и химични фактори.

Активните ТТ могат да предизвикат и други феномени като:

- автономни прояви - локален съдов спазъм, слюно- и сълзоотделяне, изпотяване, побледняване,
- проприоцептивни разстройства - нарушено равновесие и световъртеж, шум в ушите, нарушена преценка за маса на предметите в ръката, нарушена моторна координация (5).

Изучаването на промяната в чувствителността и динамиката на ТТ е недостатъчно разгърната област и се базира основно на теорията за ТТ. Всички

изброени феномени, резултат от активирането на ТТ се наблюдават при ФМ и са свързани с етиологичните фактори (5).

Критериите за класификация на ФМ са утвърдени въз основа на резултатите от изследване на пациенти в 16 центъра в САЩ. Връзката на дифузната болка с нисък праг на болка в 11 болезнени точки от 18 е със сензитивност 88,4% и специфичност 81,1% (166).

4. Епидемиология.

Хроничната болка е причина за 60% от консултациите при лекар-специалист. Около половината от пациентите с мускулно-скелетна болка са с ФМ. Тя се характеризира с дифузна болка. Ревматолозите са специалистите, към които се насочват тези пациенти. Техните визити са 16% от ежедневните посещения при лекар ревматолог в САЩ. ФМ е втората по честота диагноза след остеоартрозата, поставена в кабинета на ревматолога (162). Пациентите с придружаващи клинични оплаквания се преглеждат от съответния специалист за изключване на друго заболяване - депресивните симптоми се обобщават от психиатър, нарушенията в съня се стадира от невролог, автономните нарушения се оценяват от специалист вътрешни болести (162).

Според някои клинични проучвания около 10-16% от ревматично болните страдат от ФМ (110). Например при 16% от прегледаните в Clivland, 14,6% в Wichita, 17,6% в Reogia се установява ФМ (169). В Мексико се установява ФМ при 17,5% (10), а в Барселона при 10,7%. Първичната ФМ е 2,9%, а 7,8% е вторичната (придружаваща) – развива се на фона на друго подлежащо заболяване (167).

Боледуващите от ФМ в Швеция са 1,1% (95). Много по-голям е процентът на засегнатите от ФМ в Норвегия – 10,5% (67). В Германия от ФМ страдат 2,3%, като съотношението на жени:мъже е 4:1 (126).

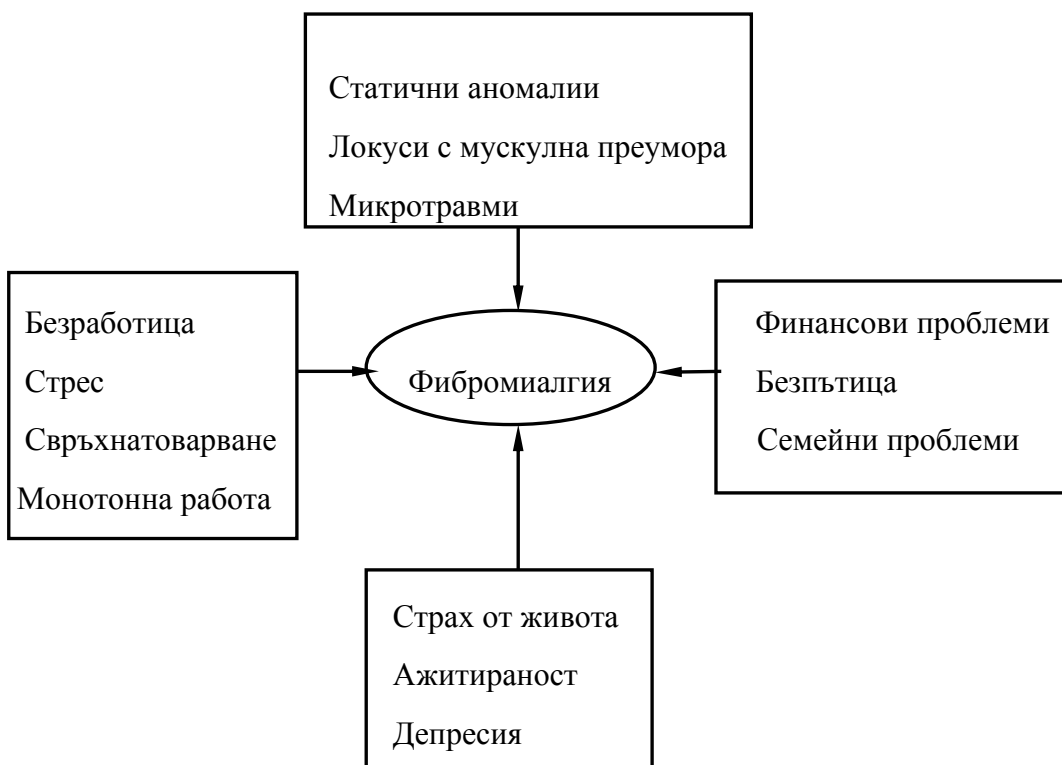
Трудно е да се направи сравнение на тези анализи, защото са правени по различен начин, с различни методи и критерии. Честотата на ФМ показва вариабилност, както поради различното време, по което са правени анализите, така и поради различните изпитвания в отделните клиники. Глобално клинично епидемиологично проучване не е направено (167).

5. Етиология и патогенеза.

ФМ е с непозната етиология. Съществуват голям брой етиологични фактори и патогенетични хипотези, които се опитват да я обяснят (63).

5. 1. Травматизъм, стрес и начин на работа.

Те са фактори за поява и развитие на ФМ. За да се развие ФМ, са необходими специфичен терен и социална ситуация (8). При първичната ФМ, специфичният терен се изразява в наличието на т.нар. ”фиброзитна личност”, която възприема околната среда като стрес, има слаби адаптивни способности и често носи в себе си ларвирана депресия. Хората, които се възприемат като „фиброзитни личности” са перфекционисти, максималисти, често се съмняват в себе си, мразят да се оплакват, интравертни са, употребяват алкохол и транквиланти. Тези хора често реагират отрицателно на промени във времето, студ и цигарен дим. Често се оплакват от „сухота в очите” при липса на синдром на Sjogren, „дразним колон”, „дразним пикочен мехур”, суха кашлица без органичен субстрат, нарушения в съня. Под влияние на много социални фактори, „фиброзитните личности” развиват ФМ (8). Това е представено чрез схемата на Bruckle (Фиг. 2).



Фиг. 2. Схема на Bruckle

Хигиенно-диетичният режим има значение за разгръщане на клиничната картина - спортуващите се засягат по-рядко (63)

5. 2. Хипотеза за вирусна, бактериална или паразитна инфекция

Към тази хипотеза насочват честата връзка на ФМ с HIV (10%), хепатит С (16%), лаймска болест (10-40%), инфекция с Epstein-Barr Virus (EBV) и др (30).

5. 2. 1. Инфекция с Epstein-Barr Virus.

През 80-те години много клинични проучвания показват връзка между персистираща инфекция с EBV и синдрома на хронична умора. Синдромът на хронична умора наподобява ФМ по отношение на някои клинични симптоми, но се различава съществено по критериите за поставяне на диагнозата - наличието на болезнени точки при ФМ (34). Той е известен много отдавна, но през годините са му давани различни наименования - епидемична невромиастения (123) и хроничен синдром на EBV (91). Засяга хора от всички възрасти, но по-често жените в съотношение към мъжете 1,3:1 (107). Засяга също детската и юношеската възраст. Болестността е между 0,3 и 1% (23,107). Етиологията на синдрома на хронична умора е неизвестна. Има единични съобщения за епидемии от синдрома на хронична умора, което дава основание да се търси инфекциозен причинител на заболяването (106). Някои автори смятат, че се касае за хронично имунно-медирано възпаление на централната нервна система, свързано с реактивация на латентна инфекция, в следствие на имунна дисфункция (35). Диагнозата на синдрома на хронична умора се поставя въз основа на приети критерии, когато умората сериозно пречи на нормалния начин на живот и персистира над 6 месеца. Изключени са чрез подходящи изследвания всички други възможни психични или органични заболявания, които могат да предизвикат хронична умора. За поставяне на диагноза е необходимо да са налице в продължение на 6 месеца най-малко 4 от симптомите: нарушена памет и концентрация, възпалено гърло, чувствителни цервикални или аксиларни лимфни възли, мускулна болка, болки в стави, главоболие, неосвежаващ сън, бърза умора след физически усилия. По тези критерии за диагноза и клинични симптоми, синдромът на хронична умора се различава от ФМ (70,103). В много случаи

появата на симптомите на хронична умора се предшества от простудно заболяване. Понякога в хода на развитие на хронична умора се появяват симптоми на грипоподобно заболяване (37). Не съществуват специфични лабораторни маркери за диагностика на заболяването (23). Много сериозни проучвания са правени в насока на имунната система, тъй като някои от симптомите наподобяват хронично възпалително заболяване. Резултатите от тези проучвания говорят за наличие на хронична имунна активация (91,132). Най-често се намира хронична активация на Т-клетките посредством цитометрични маркери, намалена функция на натуралните килърни клетки, намаление на субпопулацията на CD 8+супресорните клетки и повишена концентрация на антитела към EBV (36).

ФМ често е предполагаема като диагноза при пациенти, които страдат от синдром на хроничната умора. Някои автори считат, че е възможно ФМ да представлява клиничен вариант на синдрома на хронична умора. Затова на първо място е необходимо да се направи диференциална диагноза на синдрома на хронична умора с ФМ, депресия и тревожност. В проведени клинични изпитвания не се установява значителна разлика между титрите на антитела срещу EBV при пациенти с ФМ и здрави (69).

5. 2. 2. Лаймска болест

През 1995 г. D. L. Goldenberg установява връзка между лаймска болест и развитие на ФМ. ФМ, хроничният болков синдром и депресията по-често съпровождат лаймската болест, като дават подобни на нея неспецифични симптоми. Между 1 и 40% от пациентите с хронична лаймска болест страдат от ФМ. Не е известно дали ФМ е свързана с персистираща активност на лаймската болест и тогава курсът с антибиотици е неефективен (76).

5. 2. 3. ФМ често се асоциира и с други ревматични болести

Тя може да се развие като придружаваща при възпалителни ставни болести, системно заболяване на съединителната тъкан, васкулит на малките и средни кръвоносни съдове, синдром на карпалния канал, инсерционити, тендовагинити, бурсити, паникулити при ревматични болести, миалгии при вирусни инфекции,

особено от групата на Сохакіе, хепатит В, НІV, грип и други, алгодистрофия в нейния оточен стадий, болки при хипермобилен синдром (9).

5. 3. Депресивните състояния често се развиват в хода на ФМ при пациенти без данни за предхождащо психично заболяване и в тези случаи антидепресантите са неефективни върху болката. Приема се, че съчетанието на ФМ и депресивен синдром се наблюдава при 33% от случаите. Доказано е, че няма директна връзка между депресията, повишената чувствителност за болкови стимули и силната болка, които изпитват пациентите с ФМ с или без клинична депресия (149).

Обикновено при тези пациенти първо се лекува депресията, която се счита за първичен проблем и причина за болката. Проучване на АСR показва, че болката в хода на ФМ и депресията са напълно отделни процеси и тези, които страдат от хронична болка и имат депресия не се различават сигнификантно по степен на болката от пациентите без депресия. В проучването се съобщава, че интензивността на депресивните симптоми е свързана с нивото на болкова активация в ипсилатералната амигдала и контралатералната инсула. Невроналната активация, произлизаща от коровите полета при пациентите с депресия и ФМ не се различават по степен от тази при пациентите без депресия и ФМ. Невроналната активация, свързана с контралатералната инсула и ипсилатералната амигдала е сигнификантно по-висока при болните с депресия и ФМ (149).

5. 4. Проблеми със съня, невъзстановяващ сън с поява на α -вълни във фазата на бавния, дълбок сън, са обекти на експериментални проучвания. Установено е, че аномалиите в съня нямат директна връзка с болката при ФМ, но хроничната болка може да наруши нормалния цикъл на съня (58). Много важна част от разбирането на всички промени при ФМ представлява триъгълника на ФМ (9). Той затваря един порочен кръг-болката предизвиква проблеми в съня, които причиняват тревожност. Тя от своя страна е причина за по-силна мускулна болка, която разстройва в по-висока степен съня. Безсънието довежда до по-силно изразена тревожност. И така цикълът се повтаря отново (28).

Kurmaye L. J., Robins J. M., Kapusta M. A. съобщават за връзка на депресията и соматичните промени при 20 пациенти с ФМ и 23 с ревматоиден артрит (99). Резултатите показват, че няма значима разлика между двете групи върху оценката

на депресивните прояви. Това доказва, че ФМ не маскира депресивните прояви и голямата депресия и техните клинични симптоми се проявяват независимо. В същото време усещането на пациентите за соматична болка е много по-силно при ревматоиден полиартрит, сравнено с ФМ (98). Epstein S. A. и съавтори се опитват да оценят връзката между фактори от страна на ЦНС - депресивните прояви и функционалната способност на пациенти с ФМ чрез оценка на нивото на инвалидност. Използват се различни психологични тестове за оценка на емоционалното състояние и стабилност, контакта с обществото, както и измерване на прага на болката с долориметър. Резултатите показват, че 22% от болните с ФМ имат депресия, 7%-паническо разстройство, 12%-фобия, 10%-дистимия. Всички пациенти страдат от остро нарушение на функционалната активност (62).

5. 5. Иmunната хипотеза.

Тя се базира на промени в имунната система. Имунологични промени при ФМ се предполагат от различни автори. Причина за това са както клиничните симптоми при ФМ, така и връзката ѝ с автоимунни болести (склеродермия, ревматоиден полиартрит, СЛЕ), алергични промени, наличие на кожни имунореактивни прояви при ФМ.

Повишеното съотношение на CD4/CD8 е отбелязано за първи път от Wallace D. през 1994 г (158). През 1997 г. Smart P. установява антинуклеарни антитела при 30% от група с 66 болни с ФМ (140). Анти-серотонинови антитела се установяват при 62% от пациентите с ФМ, анти-ганглиозидни антитела има при 43%, и антитела срещу фосфолипидите се установяват при 70% от пациентите (100). През 2001 г. Werle съобщава, че тези антитела нямат стойност за потвърждаване на диагнозата, но честотата за позитивирането им е 47%. Това може да корелира с обостряне на ФМ. Анти-серотонинови антитела се установяват при остеоартроза в 19%, а при ревматоиден полиартрит - 8% (30).

Клинично изследване на Salemi S. през 2003 г. чрез имунохистохимичен анализ на цитокини в биопсичен материал от кожа показва, че те се установяват по-често при пациенти с ФМ (38% за IL-1 beta, 27% за IL-6, 32% за TNF-alfa), сравнени със здрави (135).

5. 6. Генетична предиспозиция

- Фамилност на болестта.

Тя се предполага от Pellegrino M. J. 1989, Yunus M. B. 1995, Stormorken H. 1992, Roizenblatt S. 1995, Arnold L. M. 2004. През 2004 г. Arnold L. M. установява, че при майка с ФМ рискът от заболяване на поколението е 8,5 пъти по-висок от здравите (21). Много автори предполагат автозомно-доминантно предаване, с намаляване на експресията на гена при мъжете (21).

- Генетични аномалии.

През 2004 г Frank B. потвърждава наличието на генетичен полиморфизъм на 5-хидрокситриптамин-2А рецепторен ген (68). Arnold L. M. показва връзката между серотонин-2А-рецептора с болестта (22).

Две различни групи изследователи потвърждават, че по-често болните с ФМ имат val-158-val-генотип за комп-ген, в сравнение със здрави. Този генотип индуцира ефективно почистване на катехоламините (59).

- HLA-системата

Има съобщения за повишена честота на ФМ с определени алели на HLA-системата, изследвани са 40 фамилии и са установени висока честота на B58, DR5, DR 8 (16).

6. Патогенеза на ФМ.

От много време за разбирането на клиничните симптоми на ФМ като перцепцията за болка, промените в съня, депресивните симптоми, най-важно място заемат централните и периферни механизми на нервно-трансмисивна регулация и централните механизми на нервно-ендокринна регулация (30). Приема се, че хомеостазата в регулацията за усета за болка е резултат от баланс на антиноцицептивната система, потискаща болката и активиращата болката проприоцептивна система. При болните с ФМ се установява дисфункция и на двете системи. Промените в антиноцицептивната система са на две нива. На периферно ниво се проявява с намаляване на броя на рецепторите за опиоидни субстанции. На нивото на централно-нервната регулация се установява промяна в контрола на ноцицепторите за болка. Комплексният механизъм в регулацията на болката се потвърждава с непостоянната ефикасност на лечението с морфин (58).

6. 1.Ноцицепция.

Стимулите, които генерират усета за болка - ноцицептивни стимули са свързани с тъканните промени. Тези промени не са основните, които причиняват болката. но те са важни за пациентите с ФМ. Способността на периферните тъкани да генерират болка, като резултат от външни стимули, се дължи на ноцицепторите. Вътрешната и/или продължителната стимулация на ноцицепторите се предава през задния рог на гръбначния мозък по миелинизираните тънки А-делта влакна, отговорни за бързия отговор на болка и по немиелинизираните С-влакна, отговорни за дълбоката дифузна болка. Модулацията на болковите стимули преминава през задния рог на гръбначния мозък и спиноталамичния тракт, през таламуса до кората на главния мозък (139).

Модулацията на болката при ФМ се обяснява по следния начин:

- Първата причина за появата на болката при ФМ е нормален ноцицептивен стимул (има микротравма или повишен мускулен натиск). Генерира се алодиния - усещане за болка от стимули, които нормално не я предизвикват. Именно тази болка е дифузна и продължава и след прекратяване на стимула. Тя зависи от емоционалното състояние на индивида (6,7).
- Отговорът на стимула (натиск, микротравма) води до хипералгезия. Тя представлява повишена болкова чувствителност, с намален праг на болка, предизвикано от стимули, които нормално предизвикват болка, но ако са с висок интензитет.
- ФМ е състояние на абнормно повишена сетивност.
- След прекратяване на стимула, болката персистира (6).

6. 2. Централна сензитизация при ФМ.

Хиперактивността на ЦНС е потвърдена от много изследователи и автори - през 1994 г. от Gibson S. J. и съавтори (72), през 1996 г. от Kosek E. и съавтори (104), през 1992 г. от Mikkelsson M. и съавтори (112).

Централната сензитизация е форма на невронална хипересцитабилност. Представлява повишена възбудимост на задно-роговите WDR неврони, (отговарящи за болковата и тактилна стимулация), която води до хипералгезия. Тя е свързана с повишаване на освобождаването на глутамат, аспартам, субстанция Р

и калцитонин-генно свързан пептид към заднороговите неврони, поради активация на волтажно-зависимите калциеви канали.

Непрекъснатото бомбардиране на заднороговите неврони и таламуса с болкови импулси води до тяхната хиперактивност, която се поддържа от възбудните акционни потенциали (129).

Голям брой субстанции, участващи в контрола на болката са в променено количество при ФМ. Такива са субстанция Р, динорфин А, калцитонин регулиращ пептид, азотен оксид и неговите прекурсори, серотонин и триптофан (133).

При пациентите с ФМ се установява:

- понижена концентрация на серотонин и 5-хидроксииндолацетна киселина в плазмата и ликвора (12,134),
- повишена концентрация на субстанция Р в ликвора (154),
- понижена концентрация на соматомедин в плазмата (39,145,146),
- повишена концентрация на пролактин в плазмата (120),
- аномалии в хипоталамуса (30,43),
- хипоперфузия на определени региони от мозъка (96,116).

6. 2.1. Участие на серотонин в централната сензитизация.

Той се синтезира от аминокиселината триптофан чрез 5-хидроксилиране и декарбоксилиране. Инактивирането му се извършва чрез обратно захващане в пресинаптичния неврон и чрез оксидативно дезаминиране до 5-хидроксииндолацетна киселина. Намаленото ниво на серотонин при ФМ е свързано с редуция на non-REM съня и понижен праг на болка, соматични усложнения и депресия (12). В клинично проучване на Yunus M. B. и сътрудници през 1992 год. се установява статистически незначимо намаляване на триптофан в серума на пациенти с ФМ в сравнение със здрави контроли и сигнификантно намаление на степента на транспорта на триптофан през кръвно-мозъчната бариера при пациенти с ФМ (171).

През 1990 година Houvenagel E. (93) и през 1992 година Russel I. J. (134) потвърждават наличието на понижена концентрация на 5-хидроксииндолацетна киселина (метаболит на серотонин и хомованилиновата киселина) и на 3-хидрокси-4-метоксифенилгликол (метаболит на норепинефрин) в ликвора при

болни с ФМ в сравнение със здрави контроли и болни с ревматоиден полиартрит (93,134).

6. 2.2. Участие на субстанция Р в централната сензитизация.

Тя е един от най-добре изучените неuropeптиди. Има продължителен възбуден ефект върху някои отдели на ЦНС. Невротрансмисията от А-делта и С-влакната, идващи от спиналните ганглии към невроните на задните рога на гръбначния мозък, се реализира от субстанция Р и соматостатин. При сравнение на концентрацията на субстанция Р в ликвора на болни с неврогенна и идиопатична болка и здрави контроли се установява сигнификантно намалено ниво в двете групи пациенти в сравнение със здрави. Същата е и връзката при болни с ФМ и здрави контроли (154).

6. 3. Нервно-ендокринна регулация.

6. 3. 1. Участие на соматомедин С (растежен хормон или инсулин свързан растежен фактор (IGF-1).

Той е регулатор на анаболното действие на растежния хормон. Неговата концентрация в серума се влияе от секрецията на растежен хормон. Около 80% от тази секреция се осъществява през четвъртия стадий на съня. Установява се, че концентрацията на IGF-1 е значително по-ниска при пациенти с ФМ, сравнени със здрави. Тази разлика не е свързана с възраст, телесна маса или предишна терапия. Счита се също, че дефицитът на соматомедин С е причина за липсата на регенерация на мускулните клетки. Пониженото ниво на растежен хормон при ФМ предполага към микротравматизъм на мускулните клетки. При интензивен мускулен стрес (физически упражнения) има понижен отговор на концентрацията на растежен хормон, т.е. няма аксонално нарастване на нивото на растежния хормон. Сравнено със здрави при физически упражнения растежният хормон се увеличава около 8,4 пъти (145,146).

Растежният хормон се секретира през денонощието по цикличен механизъм под контрола на неuropeптите на хипоталамуса - пониженият соматостатин подтилка растежния хормон, ризилинг фактора на растежния хормон го стимулира. При инжектиране на пиридостигмин се блокира секрецията на соматостатин и нараства секрецията на растежен хормон (39). След инжектиране

на пиридостигмин, отделянето на растежен хормон след физически упражнения при ФМ се увеличава. Това нарастване е 8,2 пъти по-високо, отколкото нарастване без пиридостигмин (39).

Преглед на други литературни източници показва промяната в метаболизма на растежния хормон и не добре адаптиран отговор на стрес. Проведени са голям брой функционални експерименти, които са в подкрепа на участието на адренергичната система при ФМ (59).

6. 3. 2. Роля на пролактина в нервно-ендокринната регулация на ФМ.

При ФМ се установява хиперпролактинемия. Доказват я различни клинични проучвания като отговор на стимулацията на thyrotropin-RH при пациенти с ФМ, сравнени със здрави (120). Връзката между ФМ и хиперпролактинемията е доказана от Buskila D. през 1993 г. При 71% (15 от 21 жени) с ФМ имат хиперпролактинемия, в сравнение с 5 % в контролната група (39).

6. 3. 3. Роля на ендорфини в нервно-ендокринната регулация на ФМ .

Те са ендогенни опиоидни пептиди, които регулират чувствителността в различни области. Ендогенната опиоидна система е свързана с рецепторите за субстанция Р.

6. 3. 4. Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречна ос.

Хомеостазата е комплексно динамично и хармонично състояние на организма. Тя се регулира от хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, симпатиковата нервна система и е подложена на метаболитни, травматични, възпалителни и психоемоционални фактори.

Corticotropin-releasing hormone (CRH) е най-важният регулатор на тази ос. Промените в нейната функция влияят и на други структури. Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос е свързана функционално с много други хормони, с locus ceruleus в главния мозък и симпатиковата нервна система.

При ФМ се установява понижена концентрация на 24-часовия уринен свободен кортизол, но има нормална сутрешна пикова плазмена концентрация и повишена вечерна плазмена концентрация на общия и свободен кортизол, в резултат на което има промяна на нормалния кортизолов клирънс за 24 часа (30). Нормално се наблюдават 8 до 9 пика на кортизолова продукция за 24 часа. Най-вероятно при

ФМ броят на тези пикове е по-малък, а плазмената концентрация на тези пикове е нормално висока. Тази дисрегулация води до общо по-ниска концентрация на кортизола за 24 часа. Много клинични проучвания доказват хипокортицизма при хора, които имат мускулен травматизъм или посттравматично заболяване (43), при хора, които живеят в постоянен стрес (Boigne, Rose, Mason 1967, Caplan 1979) и при хора, които страдат от психическо заболяване и от синдром на хронична умора (30).

При ФМ също е доказан феномен на понижения кортизол. Клинично изпитване на Grier E. N., Woersma J. W. и съавтори (1998) проследява концентрацията на кортизола при 40 участници с ФМ, 28 с хронична болка в кръста и контролна група (82). Резултатите показват значително по-ниска екскреция на кортизол в 24 часа урина при болните от ФМ, в сравнение с групата с хронична болка в кръста и контролната група.

Стимулирането на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос с CRH и инсулин-индуцираната хипогликемия, са причини за мощна АСТН-екскреторна активност при болни с ФМ в сравнение със здрави контроли. Като отговор на тези стимули, продукцията на кортизол при ФМ е със средни стойности и е по-ниска в сравнение със здрави контроли (156). Този понижен отговор на надбъбречните жлези при ФМ може да се дължи на понижена активност и понижена стимулация на надбъбречната кора, което води до дефицит на CRH. Наблюдават се функционални различия в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос между ФМ, синдром на хронична умора и депресия.

6.4. Мозъчно кръвообращение (хипоперфузия на мозъчната кора)

Наблюдения върху хипоперфузията на мозъчната кора при болни с ФМ са направени още през 1976 година. По-късно, през 1995 г, е доказана хипоперфузия на дорзолатералната и фронтална мозъчна кора на двете хемисфери с помощта на ¹³³Xe сцинтиграфия при 19 пациенти с ФМ (96). В друга научна разработка, регионалното кръвообращение е изследвано с фотонна емисионна компютърна томография (SPECT) при 10 жени с ФМ и 7 здрави контроли. Регионалното кръвообращение в thalamus и двете крачета на nucleus caudatus е значително по-слабо при ФМ (116). Други методи за оценка на мозъчното кръвообращение при

ФМ са функционална МРТ (fMRP) (81) и позитронна емисионна томография (PET) (172).

6. 5. Хормонални промени

Установяват се патологични промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза при 2/3 от болните. По-чести са отклоненията към хипофункция на щитовидната жлеза. Микседем е наблюдаван при вторична ФМ (94). Промени в щитовидната жлеза се наблюдават при 40% от болните с ФМ, в сравнение с 6,5% от контролите (30).

Понижената концентрация на Т3, Т4, ТSH при пациенти с ФМ е доказана от Ferraccioli G. et al. (1990) в сравнение с група с ревматоиден артрит (64) и здрави (97). Няма разлика във физиологичния отговор при пациенти с ФМ и здрави контроли при стимулация с TSH (97). При стимулация с венозен TSH, при болни с ФМ се секретира по-малко TSH, Т3, Т4, в сравнение със здрави. Пониженото ниво на хормони на щитовидната жлеза е свързано с повишена чувствителност при излагане на студ и запек при болни с ФМ. Доминирането на женския пол и по-често развитие на ФМ след менопаузата е основание да се предполага връзката между женски полови хормони (естрогени и прогестини) и ФМ(97).

6. 6. Периферни механизми на регулация

6. 6. 1. Автономна нервна система (АНС).

Хомеостазата е необходима за нормално съществуване на организма в равновесие. Това включва нормално адаптиране в условията на стрес. Отговорни за това са както хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, така и АНС. Научните изследвания в последната декада показват, че пациентите с ФМ често имат дисфункция на нервната система в условията на стрес. АНС е основната регулаторна система на функциите - артериално налягане, сърдечна честота, дишане и температура. Тя балансира функциите на вътрешните органи, сърдечно-съдовата система, стомашно-чревния тракт, сексуалната активност. АНС се активира от центрове в гръбначния мозък, хипоталамус и таламус. Тези центрове приемат информация от лимбичната система и други региони на мозъчната кора. Периферната нервна система има два клона - симпатикусов и парасимпатикусов.

Те са с антагонистично действие. Катехоламините са симпатикови невротрансмитери (30).

През 1989 г. Russel J. пояснява, че е повишена експресията на норадреналин и адреналин при пациенти с ФМ. Повишените нива на норадреналин при ФМ, са свързани с тревожност и повишена болезненост, но не с депресия (134). При пациенти с ФМ се установява вазоконстрикция на съдовете на ръцете - феномен на Рейно - резултат от повишена симпатикова активност. Връзката на феномена на Рейно и ливедо ретикуларис при ФМ е показател на дисфункция на АНС. Причината за това е повишеното ниво на α -адренергични рецептори при около 40% от пациентите с ФМ. Вероятно те имат повишена плътност на α_2 -адренергични рецептори, поради което реагират на струд и емоционални стимули (25).

В продължение на много години се счита, че абнормната активност на симпатиковата нервна система участва в патогенезата на хроничния болков синдром. Това предположение се основава на наблюденията, че болката корелира с белезите на автономна дисфункция и с факта, че се блокират еферентните симпатикови нервни влакна (25).

Някои автори стичат, че болката при ФМ е невропатна, а други, че е от смесен тип – има невропатна и възпалителна компонента. Тя се характеризира със стимул-зависима болкова перцепция, придружена с алодиния и парестезии (25). Различни контролирани проучвания определят, че симптомите при хората с ФМ са резултат от физическа и психическа травма. Прототипът на симпатиковия болков синдром е комплексният регионален болков синдром тип I. Предполага се, че има връзка между рефлексна симпатикова дистрофия и ФМ (25).

6. 7. Хипотеза за увреждане на мускулната тъкан.

Тя се базира на факти от клиничното протичане на болестта, която започва незабелязано от локален миофасциален синдром, прогресиращ бързо до развитие на мускулна умора, намаляване на способността за релаксация на мускулите, поява на силна локална мускулна болка, отчетена с долориметър, прерастване на тази локална мускулна болка в дифузна (60). Законът на Cannon има важно място в разбирането на хипотезата за увреждане на мускулната тъкан и установяване на

причините (61). Мускулната тъкан притежава функцията да повишава своя тонус. Степента на мускулния спазъм зависи от функцията на нерва, отговорен за съответния мускул. Големите функционални способности на нервната тъкан са причина за персистирането на мускулния спазъм и останалите патологични промени в мускулната тъкан (60). Миофасциалната болка е понятие, което в известна степен се припокрива с термините мускулна и сухожилна болка. С тази теория се обясняват и тригерните (болезнените) точки при ФМ. Болните с ФМ се оплакват от дифузни мускулни болки, спазми и „сухожилно разпъване”. Болката може да произхожда и от залавните места на мускулите върху ставите. Типично е наличието на болки, произхождащи от различни анатомични структури по едно и също време. Пониженият праг на болка в чувствителните (болезнени, миофасциални, тригерни) точки остава основната клинична характеристика на ФМ. Активирането на миофасциалните (тригерни) точки при ФМ е причина на тяхно място да се появят типични мускулни уплътнения, наречени „миогелози”. Те са резултат от порочния кръг спазъм–исхемия–болка–спазъм. „Миогелозите” могат да се палпират на местата на активираните тригерни точки като болезнени уплътнения. По повърхността им температурата е повишена, поради активирането им (60).

В хода на ФМ се установяват биохимични промени в цикъла на гликолизата, която се извършва в каналите на митохондриите. Това от своя страна води до промени в структурата на митохондриите при 2/3 от пациентите с ФМ. Променя се микроциркулацията, което вероятно се дължи на дефицит на азотен оксид. Намалява и продукцията на енергия, в частност и АТФ. Модифицира се нивото на антиоксидантите с дефицит на глутатион. Намалява нивото на кислород в мускулната клетка. Всички тези промени се обясняват с чувствителността на мускулните клетки към микротравматизъм, което е фундаментален елемент в патогенезата на ФМ (92).

Хипотеза за хипометаболизма.

Хипотезата за хипометаболизма се основава на данни за понижена функция на щитовидната жлеза и клетъчната резистентност на хормоните на щитовидната жлеза. Те водят до хипералгезия, хронична дифузна болка и скованост.

Тиреоидната хормонална регулация води до понижаване на интензивността на метаболитните процеси в клетките на главния мозък. Тези импулси се предават по десцендентната антиноцицептивна система, което води до хронично променена перцепция за болка.

6.8. Повишаване на продукцията на субстанция Р.

Тя е системно висока при ФМ. Субстанция Р преминава през терминалите на ноцицептивните неврони и участва в бавните ноцицептивни сигнали. Хормоните на щитовидната жлеза нормално подтискат синтезата и секрецията на субстанция Р в много клетки на ЦНС. Това става чрез подтискане на транскрипцията на *Preprotachypin-A-gene*. Той е прекурсор на субстанция Р и неговия среден рецептор (133).

Установено е, че понижаването на хормоните на щитовидната жлеза чрез тиреоидектомия води до повишаване на субстанция Р в астроцитите на предната хипофиза, на много мозъчни ядра и най-чувствителните на болка дорзални влакна на гръбначния мозък (139).

Субстанция Р е повишена 100% в дорзалните пътища при болни с ФМ. Лечението с хормони на щитовидната жлеза намалява концентрацията на субстанция Р в предната хипофиза, мозъчните ядра и дорзалните ядра (139). Експесивната продукция на щитовидни хормони намалява субстанция Р до ниски от нормата нива.

6. 8. 2. Намаляване на ефективността на антиноцицептивната система.

Обяснява чрез намаляване на синтезата и секрецията на норепинефрин. В клетките на *locus ceruleus* нормалната концентрация на норепинефрин е основата на нормалната функция на антиноцицептивната система. Антиноцицептивните пътища, които започват от мозъчната кора и преминават през задните рога на гръбначния мозък съдържат два типа неврони - секретирани серотонин и секретирани норадреналин (6,7).

Серотонинът стимулира интерневроните да секретират опиати. Опиатите инхибират трансмисията чрез блокиране на захвата на невротрансмитерните субстанции (глутамат и субстанция Р). Опиатите блокират влизанието на калциеви йони и излизането на фосфатни йони през аферентните терминали на

нервните влакна от тип С и А-делта фибри. Понижаването на норадреналиновата секреция през десцендентните неврони, понижава секрецията на серотонин селективно в интерневроните на задните гръбначно-мозъчни рога и вторично подтискат секрецията на опиати. Като резултат предаването на ноцицептивни сигнали в ЦНС се повишава, това води до повишена перцепция за болка (6,7,12).

Понижената норадреналинова продукция е замесена с повишена болкова перцепция при болните с ФМ. Тя се причинява от понижения метаболизъм на допамин и норепинефрин. В locus ceruleus на мозъка има висока концентрация на Т3-тиреоидните хормони. Тиреоидните хормони регулират нивото на активност на два ензима в системата на допамина и норадреналина (12). Тирозин-оксидазата катализира превръщането на Thyrosine до DOPA, която след това се превръща в допамин (80).

Допамин-бета-хидроксилаза катализира конверсията на dopamine в noradrenaline. Понижената активност на този ензим при хипотиреоидизъм води до понижаване на норадреналиновите нива (30).

От една страна пациентите с ФМ са с понижена физическа активност, защото имат болка, от друга страна понижената двигателна активност се дължи на понижени допаминови нива. Понижената физическа активност рефлектира в неефективност на антиноцицептивната система (7).

Тиреотропният хормон участва и в патогенезата на другите прояви на ФМ- мускулни и ставни болки, парестезии, когнитивни нарушения, депресия, лоша адаптация при излагане на струд и физически упражнения, сухота в очите и лигавиците, дисменорея и менорагия (38).

Важно е влиянието на тиреоидните хормони върху адренергичната система. Хипотезата за хипометаболизма остава да бъде проверена във времето, когато определението за ФМ може да включи и участие на състоянието на α -адренергичната система. Установено е, че 90% от болните с ФМ имат различни форми на заболяване на щитовидната жлеза - първичен хипотиреоидизъм или клетъчна резистентност за тиреоидните хормони (38).

7. Клинични прояви при ФМ

7. 1. Болка

Този симптом е основен и на него се основават критериите за поставяне на диагноза. В началото болката е локализирана, например в шиен, гръден или поясен отдел двустранно, на нивото на раменете, след което се превръща в дифузна и хронична. Болката е постоянна, по-силна при физическа активност, но присъства и в покой. Описва се от болните като пареща, опасваща, ирадираща, режеща, спазматична. При долориметрия се установява болка в 11 от 18 болезнени точки (75). Болните не могат да локализират мястото на болката: мускули, сухожилия, ставни или периставни области (165). Наличието на болка и нейната възпроизводимост в ТТ е свързано и се базира на теорията за миофасциалните ТТ, наличието на „миогелози” и изчезване на симптомите при специфично лечение. Терапевтичното овладяване на ФМ е свързано точно с овладяване на активността на болезнените точки, с отпускане на миогелозите и предотвратяване на възможността за хронифициране на процеса (111). Единственият обективен метод за оценка на болката е долориметрията. Тя се извършва с долориметър на Fisher. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените точки с накрайник с площ 1 cm^2 . Скалата на уреда е до 10 kg. Натискът се упражнява със скорост $1 \text{ kg/cm}^2/\text{s}$. Болният отбелязва момента, в който натискът прерастне в усещане за болка. Тази стойност се записва от ревматолога.

Сравнителни проучвания и наблюдения с точно измерване на прага на болка в 18 болезнени точки върху пациенти с ФМ, лекувани с различни групи медикаменти не са намерени. Dan Buskila и сътрудници (42) съобщават за наблюдение на промяната на прага на болка не във всичките 18 точки, а в 9 от 18 ТТ с долориметър с диаметър 1,4 cm, което отговаря на площ $1,52 \text{ cm}^2$ и оценка на хроничната дифузна болка по 10-степенна VAS при 2 групи деца. Първата група представя 60 деца (12-18 годишна възраст), родени преди термина с ниска телесна маса (по-малка от 1500 g). Втората контролна група деца са родени с нормална телесна маса. Обобщените резултати са, че децата от първа група имат понижен

болков праг и повишена чувствителност на външни стимули, в сравнение с нормално родените деца (42).

През 2008 г. психиатри и ревматолози от университета в Пиза, Италия (48), обобщават наблюдение при 117 жени с ФМ по отношение на болестност, образование, средна продължителност на ФМ, психическо състояние и социален статус на наблюдавания контингент. Използват долориметър за измерване на прага на болка в 18 ТТ само за поставяне на диагнозата ФМ. Не е правено по-нататъшно проследяване на пациентите с ФМ (48). Оценката на болезнените точки, оценка на болката по VAS и оценка на умората, са използвани като методи за определяне на ефекта на антидепресанти при болни с ФМ в мета-анализи, включващи лечение с amitriptyline (45), cyclobenzaprine (44), clomiptamine (29), mirtazapine (29). Измерване на прага на болка в болезнените точки е направено за всеки медикамент, без да са сравнявани помежду си.

7. 2. Умора, синдром на хронична умора.

Болните с ФМ се оплакват от постоянна умора. Тя е налице още сутрин при събуждане, придружена е с усещане за сутрешна скованост, понякога присъства до следобяд. Когато умората се придружава с уморяемост при физическо усилие, то е минимално и влошава общото състояние на болния (30).

7. 3. Нарушения на съня.

От нарушения на съня страдат 80% от болните с ФМ. Сънят е нездрав и невъзстановяващ, с голям брой събуждания и с намалена продължителност на бавния дълбок сън. Понякога се появяват и фази на апнея по време на сън. ЕЕГ-промени се установяват в non-REM фазата на съня и липсват в REM фазата на съня (53).

7. 4. Автономни симптоми.

Други симптоми, проявени в хода на ФМ са „дразним колон“ (повече от 50% от случаите), главоболие или истинска мигрена (40% от случаите), промени в циркулацията (синдром на Рейно), съдова игра, дермографизъм, палпитации, съпроводени с тревожност до сърдечна невроза, „дразним пикочен мехур“, кожни обриви, намаляване на способността за концентрация, намаляване на зрението и

слуха, виене на свят и прилошаване, профузно изпотяване, миалгии, артралгии с чувство на подуване на пръстите, миоклоничен тремор на крайниците и др (111).

7. 5. Депресия, тревожност и стрес.

Комплексът от хронична болка, умора и промени в съня дава основание да се мисли за ларвирана (маскирана) депресия. Често тази депресия стои в основата на ФМ. Средно около 25% от болните с ФМ развиват истинска депресия и 50% от тях проявяват депресивни симптоми. При ФМ не са цитирани случаи на депресия с обесивно-компулсивно разстройство (108). Може да се каже, че депресията при ФМ се проявява като реактивна, следствие на болковата симптоматика. Към тези депресивни елементи често се добавят и симптомите на тревожност, раздразнителност, чувство на вътрешно напрежение и повишена емоционалност (87).

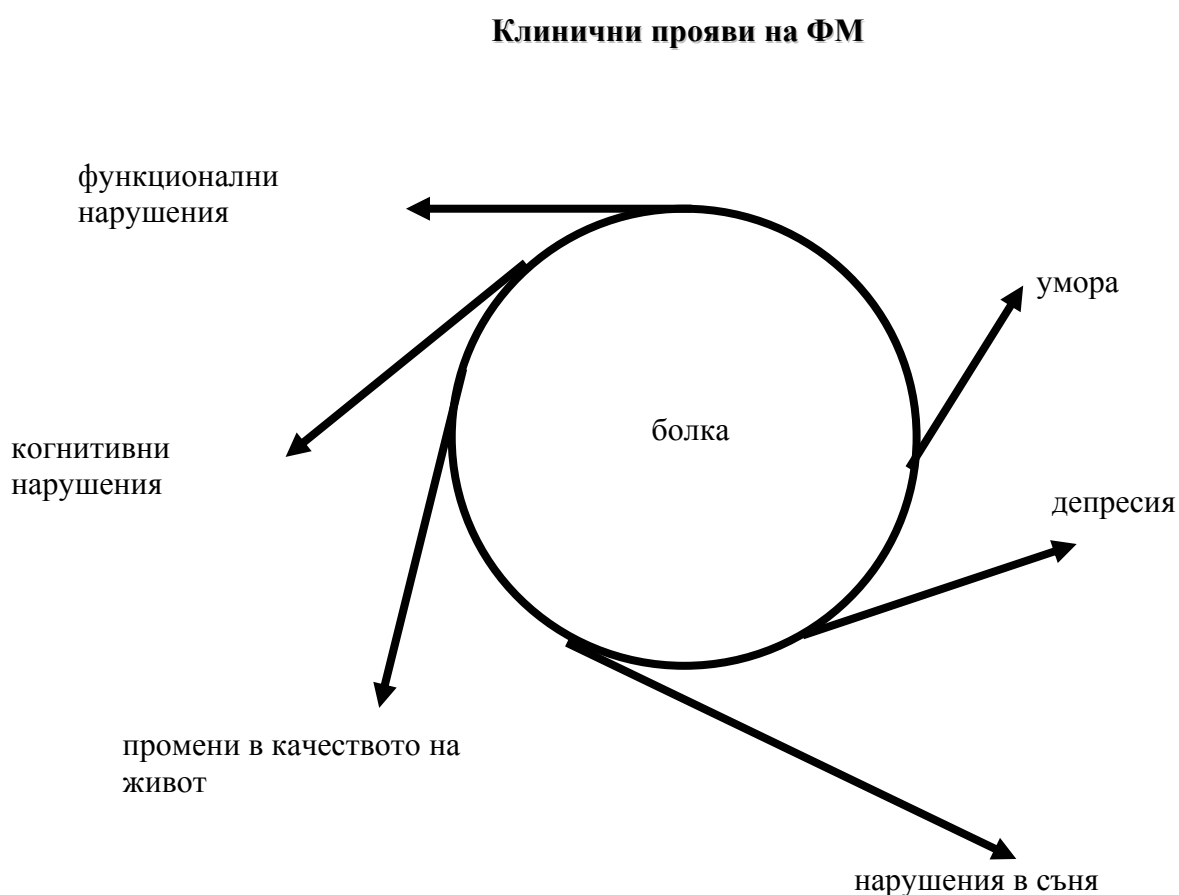
За да развие пациентът ФМ, трябва да има определени личностни характеристики. Отнася се за ”фибромиалгичната личност” с нейните типични особености. Тези хора са перфекционисти и максималисти, лесно се поддават на стрес, но крият това и са раздразнителни. Често се съмняват в себе си, мразят да се оплакват, поемат проблемите в себе си (8).

7. 6. Когнитивни и дисоциативни разстройства.

При много пациенти с ФМ се установяват промени в паметта. Когнитивните нарушения се установяват с тестове и стандартни критерии за оценка на паметта (88). Паметовият дефицит се свързва с намаляване на способността за концентрация на вниманието, като не се отразява на общото внимание. Понякога формалното когнитивно изследване може да е нормално, но мултисензорните процеси в ЦНС са наистина отслабени. Паметовият дефицит и промяната в сензорната перцепция характеризират фибромиалгичната личност като объркана, замъглена. В английската литература е въведено понятието “fibrofog”, което се характеризира като съвкупност от проблеми с паметта и мисловна обърканост. В този случай централните механизми на нервно-трансмисерна регулация остават напълно неизяснени (108). Проблемите с паметта са свързани с възприемането и преди всичко с биографичната памет до степен на пълна амнезия. В ежедневието

паметта на пациента става изключително чувствителна и възприемчива за информация като телефонни номера, имена на приятели, адреси (108).

Дисоциативните разстройства се характеризират с промяна на възприемчивостта на фибромиалгичната личност за околния свят, който изглежда чужд и нереален. С развитието на дисоциативните промени, клиничните симптоми не могат да се опишат ясно. Пациентите обясняват, че се чувстват объркани за време и място, изолирани от останалите, очуждават се от интимните отношения в семейството (144). Клиничните прояви на ФМ могат да се представят обобщено на фиг. 3.



Фиг. 3. Клиничните прояви при ФМ

В тази концепция за фибромиалгичната личност, може да помогне сравнението между когнитивните трудности на личността и моделът за дисоциация (разпад). Дисоциативните промени при ФМ могат да бъдат и по-незначителни, като се имат предвид пациентите, които не събират достатъчно критерии за дисоциация на личността. Тези промени са сравними с on-off вариациите на „блещукаща

светлина”. Циклите представляват моментни състояния на пациента, резултат от загубата на информационен стимул за кратки периоди от време, много почувствителни от периодите на краткотрайна загуба на съзнанието при *petit mal* (144).

8. Диференциална диагноза на ФМ.

8. 1. Диференциална диагноза на първична с придружаваща ФМ.

Необходимо е да се изключат всички останали болести, които могат да доведат до дифузни болки. Трябва да се направи диференциална диагноза на всички състояния, които протичат със смесена и невропатна болка.

8. 2. Диференциална диагноза на вторичните форми на ФМ.

Необходимо е да се търсят и изключат следните ревматични заболявания:

- възпалително ставно заболяване,
- системно заболяване на съединителната тъкан,
- синдром на карпалния канал,
- инсерционити, тендовагинити, бурсити,
- васкулит на малките и средни кръвоносни съдове,
- паникулити при ревматични, кожни болести и инфекции,
- хематом, разкъсани мускулни влакна, мускулно разтягане,
- миалгии при вирусни инфекции, особено от групата на Coxsackie, HbsAg, HIV, грип и други,
- миалгия при усилие,
- алгодистрофия в нейния оточен стадий,
- болки при хипермобилен синдром,
- дифузни миалгии и артралгии при неопластични заболявания,
- миалгии при ендокринни и електролитни нарушения,
- неврологични заболявания - множествена склероза, миастения гравис, ранен паркинсонов синдром в неговата ригидна форма,
- психични заболявания - депресия.

Съчетанието на ФМ с ревматоиден полиартрит е установено при 12% от болните, на ФМ с артроза при 7%, ФМ със СЛЕ при 7% от пациентите. В тези

случаи клиничното изследване на пациентите е основното за поставяне на правилната диагноза.

Критериите за диагноза на АСР имат някои ограничения. Наличието на понижен праг на болка в болезнените точки при натиск е задължителен критерий за поставяне на диагноза ФМ. Не е необходимо да се установи кои са точно тези 11 от 18 болезнени точки и да се изключат всички други фактори, които могат да причинят реакция на болка при пациентите (165,166). Недостатък на критериите за диагноза е фактът, че не се оценяват промените в биологичните изследвания и рентгенографиите на болните. Това предполага изключване на всички останали болкови синдроми (165,166).

В критериите за поставяне на диагноза не се включват придружаващите симптоми – промени в съня, главоболие, „дразним пикочен мехур“, „дразним колон“, изпотяване, сърдечни палпитации, Рейно-подобен феномен. Необходим е опитът на лекаря да снесе подробна анамнеза, да направи пълен клиничен преглед и комплексно изследване, да изключи всички други болести. Диагнозата на ФМ е клинична. Липсва „златен стандарт“ за поставяне на диагноза (165,166).

9. Лечение на ФМ.

Терапевтичната програма се състои от медикаментозно и немедикаментозно лечение (табл.1).

Най-важният фактор за подобряване на състоянието на болните с ФМ е насочен към:

- повлияване в положителен аспект на адаптацията и качеството на живот,
- адекватно лечение на хроничната болка, промените в съня, депресията,
- изработване на правилна стратегия и индивидуален подход при всеки болен,
- редовни прегледи при общо-практикуващ лекар и специалист ревматолог.

Медикаментите, използвани за лечение на ФМ, са насочени към повлияване на основните механизми, отговорни за развитие на клиничните симптоми при болните. Правилно начертаната стратегия и новите хоризонти в развитието на медикаментозното лечение се базират на големи мултицентрови, плацебо-контролирани и двойно-слепи клинични проучвания върху ефикасността и поносимостта на нови групи медикаменти.

Видове лечение	ОПЛ (%)	Ревматолози (%)
Аналгетици	77	73
Трициклични антидепресанти	42	25
Серотонинергични антидепресанти	55	17
Седативни средства, хипнотици	33	31
Морфини	3	3
Акупунктура	42	41
Хипноза	9	16
Хидротерапия	31	45
Релаксация	74	90
Физиотерапия	85	93
Плуване	78	80
Ходене	68	71
Йога	53	67
Стречинг	27	68
Колоездене	33	37

Табл.1. Препоръчано лечение за ФМ в практиката от френската медицина (Според Vlotman F. and al., 2005 г.)

9.1. Медикаментозно лечение на ФМ

9.1.1. Антидепресанти

9.1.1.1. Трициклични антидепресанти

- от амитриптилинов тип - Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine, Trimipramine,

- от нортриптилинов тип – Nortriptyline, Desipramine,

9.1.1.2. Селективни МАО-инхибитори – Moclobemid,

9.1.1.3. Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) - Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine,

9.1.1.4. Селективен антагонист и инхибитор на обратното захващане на серотонин (SARI) – Trazodone,

- 9. 1. 1. 5. Инхибитори на обратното захващане на норадреналин и серотонин (SNRI) - Duloxetine, Milnacipran, Venlafaxine,
- 9. 1. 2. Антиепилептични средства с аналгетичен ефект – Pregabalin,
- 9. 1. 3. Хипнотици – Zolpidem, Zopiclone,
- 9. 1. 4. Антагонисти на допаминовите рецептори от II генерация –Pramipexole,
- 9. 1. 5. Миорелаксанти,
- 9. 1. 5. 1. Централни – Tolperizone,
- 9. 1. 5. 2. α_2 - адренергични агонисти,
- 9. 1. 6. Аналгетици – Tramadol,
- 9. 1. 7. Антагонисти на серотониновите 5-HT-3-рецептори –Tropisetron,
- 9. 1. 8. Растежен хормон,
- 9. 1. 9. Анестетици – Lidocaine,
- 9. 1. 10. Други.

9. 1. 1. Антидепресанти

9. 1. 1.1. Трициклични антидепресанти

Те повлияват едновременно нивото на серотонин и норадреналин в мозъчните структури. Знаем, че серотонинът и норадреналинът имат положителен ефект върху контрола на болката и съня. Те въздействат върху десцендентния булбо-спинален път, който има отношение върху контрола на болката. Трицикличните антидепресанти от амитриптилинов тип подтискат предимно обратното връщане на серотонин и в по-слаба степен на норадреналин в аксоплазмата на централните моноаминоергични неврони. Имат аналгетичен и седативен ефект, който се проявява след 10-14 дневна терапия и се дължи на адаптивната регулация в броя на моноаминоергичните рецептори. Основен представител е amitriptyline.

Десет контролирани проучвания на amitriptyline в доза 25-50 mg дневно с плацебо и други медикаменти, показват високата ефективност на amitriptyline върху болката и общото състояние на болните спрямо плацебо (Carette S., Scudds, Ginsberg F., Heymann A. J.) (73), maprotiline (Bibolotti E.) (29), fluoxetine (Goldenberg D. L.), nortriptyline (Heymann R. E.) (89) и moclobemid (Hannonen P.) (86). Те показват добър ефект върху болката, общото състояние и сърдечно-съдовите отклонения на пациентите, не се повлиява α -ритъма на съня. Трайна

ефективност на медикамента се установява след 6-та седмица (77). Част от тези проучвания посочват добра краткосрочна ефективност на amitriptylin (4 седмици), но след 6 месеца от прекратяване на лечението ефективността не е по-висока от тази на плацебо (44). В сравнение с SSRI, amitriptyline е по-ефективен, но неговата антихолинергична активност е лимитирана. Началната доза е 10 mg и може да се повиши до 50 mg (45). Трицикличните антидепресанти от нортриптилинов тип имат отношение при ФМ придружена с депресия, защото подтискат предимно обратния захват на норадреналин и в по-слаба степен на серотонин в аксоплазмата на централните моноаминоергични неврони и предизвикват психомоторно активиране. Метаанализ на ефективността на трицикличните антидепресанти при ФМ представя намаляване на дифузната хронична болка с 26% и повишаване на прага на болката в болезнените точки с 9%. Установява се, че броят на болезнените точки не намалява значимо след лечение (121).

9. 1. 1. 2. Селективни МАО-инхибитори

Този клас медикаменти инхибират обратимо ензима моноаминооксидаза А, който е отговорен за деструкцията на неврогенните амини в синаптичното пространство и постсинаптичната мембрана. Те намаляват деструкцията на моноамините и така повишават нивото им в синаптичното пространство (169).

Moclobemid е нова генерация от тази група със селективен ефект върху моноаминооксидазата. Повишава концентрацията на серотонин, допамин, адреналин и норадреналин и намалява тяхното дезаминиране и метаболизъм в ЦНС при ФМ. При сравнението на 60 пациенти, лекувани с moclobemid в доза 450 mg дневно с плацебо-лекувани пациенти за 6 седмици, се отбелязва добро повлияване на хроничната болка, умората, безсънието и депресивните симптоми. В проучването не е измерван прага на болка в болезнените точки преди и след лечение. Проследена е само промяната на хроничната дифузна болка по VAS (169).

При сравнително клинично проучване на ефективността на moclobemid (450-600 mg дневно), amitriptyline (25-37,5 mg дневно) и плацебо на 130 жени с ФМ в продължение на 12 седмици се установява, че moclobemid повлиява болката и депресивните симптоми, по-ефективен е от плацебо, но не е по-ефективен от

amitriptyline (86). В проучването е проследена хроничната болка по VAS от 0 до 10, функционалната активност от 0 до 10, броя на болезнените точки преди и след лечение. Moclobemid се прилага при ФМ придружен с хронична умора и депресивни симптоми. Проследена е промяната на хроничната дифузна болка по VAS (86).

8.1. 1. 3. Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI).

Блокират обратния захват на серотонин в аксоплазмата на серотониновите неврони на ЦНС. Серотонинът се натрупва в синаптичното пространство и действа предимно антидепресивно (20). Този клас медикаменти е с лимитиран ефект при лечението на болни с ФМ, поради селективния ефект спрямо серотонина в ЦНС.

Fluoxetine и paroxetine имат частичен ефект върху норадреналина и могат да се прилагат при ФМ (148). Клинично сравнително проучване на fluoxetine 40-80 mg дневно при 60 жени показва сигнификантна ефикасност в сравнение с плацебо (20). За допълнително повлияване на болката е необходимо да се комбинира с трицикличен антидепресант. Комбинирането на fluoxetine 20 mg дневно с amitriptyline 25 mg дневно е много по-ефективно от монотерапията (148). Подобни са резултатите при едновременното приложение на fluoxetine 20 mg дневно и cyclobenzaprine 10 mg дневно.

9. 1. 1. 4. Селективен антагонист и инхибитор на обратния захват на серотонина (SARI)

Trazodone (Trittico) е представител на групата на серотонин-рецепторните антагонисти и инхибитори на обратния захват на серотонина (SARI). Тази група се оформя и съобщава за първи път в рамките на годишния конгрес по психиатрия през юни 2002 година в Монреал, Канада (12). В ниски дози trazodone проявява антагонизъм към 5-HT-2A-рецепторите за серотонин в постсинапса, което определя изразена анксиолиза и еухипнотично действие. Индиректен 5-HT-2A1 антагонизъм в присъствието на серотонин води до повишаване прага на болката и антидепресивно действие. Trazodone има и α 1-адренолитично действие, което води до регулиране на сексуалните функции (12).

Изследват се и ефектите на trazodone върху съня. Медикаментът възстановява фазите на заспиване и непрекъснат сън. Бавните фази на дълбок сън се засилват, латентността се съкращава, REM латентността се повишава. Общата продължителност на съня се повишава до 92% (еднаква с физиологичната) (Bernard Saletti et al., 2007). Не е изследван подробно прага на болка в клиничните наблюдения с trazodone.

9. 1. 1. 5. Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI).

В последните 2 години търсенето на ефективни медикаменти за лечение на ФМ е насочено към новите селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин, които имат по-малко нежелани лекарствени реакции от трицикличните антидепресанти.

Duloxetine, приет в доза 60 mg и 120 mg дневно от 207 болни за 12 седмици, сравнен с плацебо, показва силен аналгетичен ефект, чувствително намаляване на броя на болезнените точки, повишаване на активността и работоспособността на болните и подобряване на качеството на живот. Намаляването на силата на хроничната болка и е с повече от 50% при 30% от лекуваните с duloxetine. Болните са оценявани по 10-степенна VAS, намаляване на броя на болезнените точки, въпросник за оценка на качеството на живот (QoL) (приложение 5) и функционалната активност (FIQ) (приложение 3). Отбелязва се статистически сигнификантно повишаване на средния праг на болка в болезнените точки на 120 mg duloxetine, сравнен с плацебо (18).

Milnacipran инхибира обратното захващане на норадреналин и серотонин в ЦНС. В терапевтични дози инхибира N-methyl-D-aspartate-рецепторите. Приложен в доза 200 mg дневно в две паралелни групи - еднократен и двукратен прием при 125 пациенти в двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, milnacipran редуцира с 50% хроничната болка, умората, сутрешната скованост и общата физическа активност в сравнение с плацебо-групата - 13% за 8 седмици. Повече нежелани лекарствени реакции са имали болните, при които медикаментът е прилаган един път дневно. В статиите не се описва промяната на прага на болка, а само на дифузната хронична болка (71,157).

Активно действащата субстанция на venlafaxin и активният метаболит O-desmethylvenlafaxine избирателно блокират усвояването на серотонин в аксоплазмата на серотонинергичните неврони в ЦНС. Ефектът му върху болката се дължи на потенциране на невротрансмитерната активност на ЦНС (145). Прилага се в доза 75-150 mg дневно. Има ефект и върху депресивните прояви. Не се установява статистически значим ефект на venlafaxin върху прага на болката и хроничната дифузна болка (137,173).

9. 1. 2. Антиепилептични средства с аналгетичен ефект $\alpha_2\delta$ -лиганди - Pregabalin

Едновременно с клиничните изпитвания на SNRI при ФМ, се акцентуира върху клиничното изпитване на антиепилептични средства за лечение на хронична болка. Pregabalin има висок афинитет на свързване на $\alpha_2\delta$ -рецепторите на калциевите канали на ЦНС, в резултат на което намалява инфлукса на калциеви йони в нервните окончания и нивото на невротрансмитерите глутамат и субстанция Р. Той е структурен дериват на гама-аминомаслената киселина (GABA). Не блокира натриевите канали, не е активен спрямо рецепторите за опиоидни субстанции, за серотонин и допамин.

Ефикасността на pregabalin при ФМ е доказан в две двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания - едно 14-седмично и едно 6-месечно (51). Прилаганите дози са 300, 450, 600 mg дневно. Ефектът е оценяван по 10-степенна VAS за болка и FIQ. Отбелязва се редукция с 50% на ключовите симптоми при ФМ - болка, умора и безсъние при 14-седмичното проучване в доза 450 mg дневно и в 30% при 6-месечното спрямо плацебо. В статията не се посочва измерване и оценка на прага на болка, а само на средния болков скор. Той намалява с 50% след проведеното лечение. При 56% от болните се отчита добър терапевтичен отговор за 6 месеца (51).

Друго клинично проучване сравнява ефикасността на pregabalin 150 mg три пъти дневно, alprazolam 1 mg 3 пъти дневно и плацебо върху промените в съня. Pregabalin сигнификантно редуцира отклоненията във вълновата активност за 1 минута и намалява продължителността на бавновълновия сън. Pregabalin като монотерапия намалява силата на болката и повлиява промените в съня и умората -

ключови симптоми при ФМ. Всичко това е свързано с повишаване на качеството на живот и общото състояние на болните (51).

9. 1. 3. Хипнотици

Безсънието е важен симптом, който нарушава комфорта на болните с ФМ. Небензодиазепиновите седативни средства zolpidem и zopiclon удължават съня, но не повлияват останалите симптоми на ФМ, поради което тяхното приложение като монотерапия е лимитирано (57). Подходящо е комбинирането с други медикаменти за повлияване на болката - трициклични антидепресанти, ibuprofen и $\alpha_2\delta$ -лиганди (130). Gama-hydroxybutyrate е прекурсор на GABA. Отворени клинични проучвания показват, че той е ефективен за лечение на болка, умора и промени в съня. Sodium oxybate е натриева сол на gamma-hydroxybutyrate. Двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 24 жени с ФМ за 4 седмици показва много добро повлияване на болката, умората, броя на болезнените точки, удължаване на бавновълновия сън и намаляване на α -ритъма на съня (138).

Подобни са резултатите от 8-седмично проучване при 188 болни. Дневната доза от 4,5 до 6 g на sodium oxybate е добре поносима с малко нежелани лекарствени реакции (138).

9. 1. 4. Антагонисти на допаминовите рецептори от втора генерация

Pramipexole е антагонист на D3-рецепторите. Приложението му при ФМ е свързано с промените на допаминергичната невротрансмисия на D3-рецепторите в мезолимбичния хипокампус, повлияване на промените в съня, намаляване на адренергичната невротрансмисия. Повлиява промените в съня, болката, умората и функционалната активност на болните. Това потвърждава 14-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване с pramipexole в доза 4,5 mg дневно. Възможно е да се комбинира с наркотичен аналгетик (90).

9. 1. 5. Миорелаксанти.

Tolperison блокира ацетилхолиновите и глутаматните рецепторни канали (т.е. блокира бързите натриеви канали, в по-малка степен и бързите калциеви канали). Той понижава повишената нервна възбудимост и регулира силата на нервните импулси в нервната клетка и мускулната тъкан. От това следва повишаване на болковия праг и релаксиране на миогелозните уплътнения. Блокира основния

патогенетичен механизъм при ФМ. Неговото комбиниране с аналгетици и антидепресанти може да доведе до успешно лекуване на ФМ (8).

Tizanidine е централен α_2 -адренергичен агонист. Той се прилага при повишен мускулен тонус при множествена склероза и мозъчно-съдови инциденти. В отворено наблюдение е проследен ефектът му върху съня, болката и качеството на живот при пациенти с ФМ. Дневната доза е между 4 mg и 24 mg. Доказано е, че tizanidine намалява нивото на субстанция Р в ликвора при болни с ФМ. Медикаментът има положителен ефект върху хроничната болка. В клиничното наблюдение не се коментира ефекта на tizanidine върху броя на болезнените точки и прага на болката (132).

9. 1. 6. Опиати. Те са с недостатъчен ефект при ФМ, но в университетските центрове в САЩ се лекуват 14% от болните с ФМ. Приложението на венозен morphine не намалява броя на болезнените точки. Новият агонист на опиатните рецептори tramadol може да се комбинира с SNRI за по-добро повлияване на всички симптоми. Комбинираното лечение с tramadol/acetaminophen за 3 месеца демонстрира ефикасност при 75,6% в сравнение с плацебо - 55,8% (131).

9. 1. 7. Антагонисти на серотониновите 5-HT-3-рецептори

Тази група медикаменти се прилагат като антиеметици. При ФМ се прилагат поради положителното повлияване на алодинията (27).

Двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване за 10 дни при 418 болни, лекувани с tropisetron 5, 10 и 15 mg дневно венозно показва сигнификантна редукция на болката. Приложени в дневна доза от 2 до 10 mg повлияват болката и функционалните прояви при ФМ. Не е желателно да се прилагат продължително. (63,118).

9. 1. 8. Поради наличието на невроендокринни промени при ФМ, приложението на растежен хормон - somatomedin C, повлиява във висока степен болката и качеството на живот. Това доказва клиничното проучване при 50 жени с ФМ, лекувани с растежен хормон (26).

9. 1. 9. Анестетици - procain, lidocain.

Частично облекчаване на болката в тригерните точки за кратко време (2-3 месеца) се постига с локално инжектиране на 1% procain или lidocain.

9. 1. 10. Други медикаменти.

Хранителната добавка melatonin подобрява качеството на съня и дифузните болки. L-arginin е аминокиселина, която стимулира отделянето на соматотропен хормон и също е от значение за повлияване на прага на болката. Creatin и ругуват повлияват в положителен аспект аеробния метаболизъм на мускулите.

НСПВС и кортикостероидите не са ефективни при ФМ. Тази неефективност се използва като диагностичен критерий в началния стадий на ФМ за изключване на други ревматични болести (170,125,49).

Ефективността на медикаментите и проучванията с тях са представени в табл. 2.

Видове медикаменти	Лечение на ФМ				Проведени проучвания
	болка	сън	умора	настроение	
Amitriptyline	+	+	+	+/-	465/4÷12 седмици
Milnacipran	+	-	+	-	125/плацебо/1 2 седмици
Duloxetine	+	+	+	+/-	125/плацебо/1 2 седмици
Moclobemid	+	+	+	-	60/плацебо/16 седмици
Pregabalin	+	+	+	Няма данни	529/плацебо/6 месеца
Tropisetron	+	+	+	+	418/плацебо/1 0 дни
Growth hormon	+	+	+	Няма данни	50/плацебо/ 9 месеца

Табл. 2. Сравнение на медикаментите при ФМ.

9. 2. Немедикаментозно лечение

Прилага се за повлияване на генерализираните мускулни болки и постоянната мускулна контрактура, на нарушенията в съня и общата активност на болния с много добър ефект.

9. 2. 1. Физиотерапия

9. 2. 1. 1. Масаж - има релаксиращ и аналгетичен ефект, повлиява депресивните симптоми (33,13)

9. 2. 1. 2. Мануална терапия, електро- и ултразвуково лечение. Намалява броя на болезнените точки, интензивността на болката и безсънието (11).

9. 2. 1. 3. Активна гимнастика

Аеробните упражнения подобряват болката, умората, промените в съня, комфорта на болния, функционалните промени при ФМ - дихателната и сърдечната функция, дермографизма, проявите от хранисмилателната система, индивидуалния усет за болка в 47% от страдащите (127). Ефектът на аеробните упражнения върху болезнените точки не е сигнификантен. Програмите се изработват за период от 6 месеца до 2 години. За този период от време значително се подобрява качеството на живот (155,79,80).

9. 2. 1. 4. Стречинг

Ефективността се отчита за период от 3 до 9 месеца. Изработва се индивидуален режим в зависимост от степента на проявите на ФМ. Прагът на болка не се повишава сигнификантно в сравнение с началото (55).

9. 2. 1. 5. Хидротерапия, балнеотерапия

Понижава прага на болката и мускулния спазъм, премахва придружаващите прояви на депресия. Резултатите се отчитат след 12 процедури от упражнения във вода и плуване (52).

9. 2. 2. Релаксация и когнитивна терапия.

Акцентуира върху решаването на проблеми, свързани със стрес в работата и семейството, комуникацията на хората в обществото и тяхната социална заетост. Помага на болните да превъзмогнат негативните мисли за възприемането на проблемите и света около тях, да повишат прага на възприемчивостта за болка и да се упражни контрол върху нея, да се спре процеса на хронифициране на

болката. С тази терапия се повлияват 38,6% от болните с висок индекс на активност, граничещ с инвалидност (153).

9. 2. 3. Хипноза.

Подобрява промените в съня и качеството на живот на болните (84).

9. 2. 4. Акупунктура

Има аналгетичен ефект и подобрява кръвообращението в тригерните точки при 25% от болните. Препоръчва се електроакупунктура (120).

9. 2. 5. Хомеопатия

Прилага се след уточняване състоянието на болния. Токсидендрон редуцира дифузните болки и подобрява качеството на съня при изследваните болни от Fisher (65).

9. 2. 6. Изработване на правилен режим на хранене, хигиена на съня.

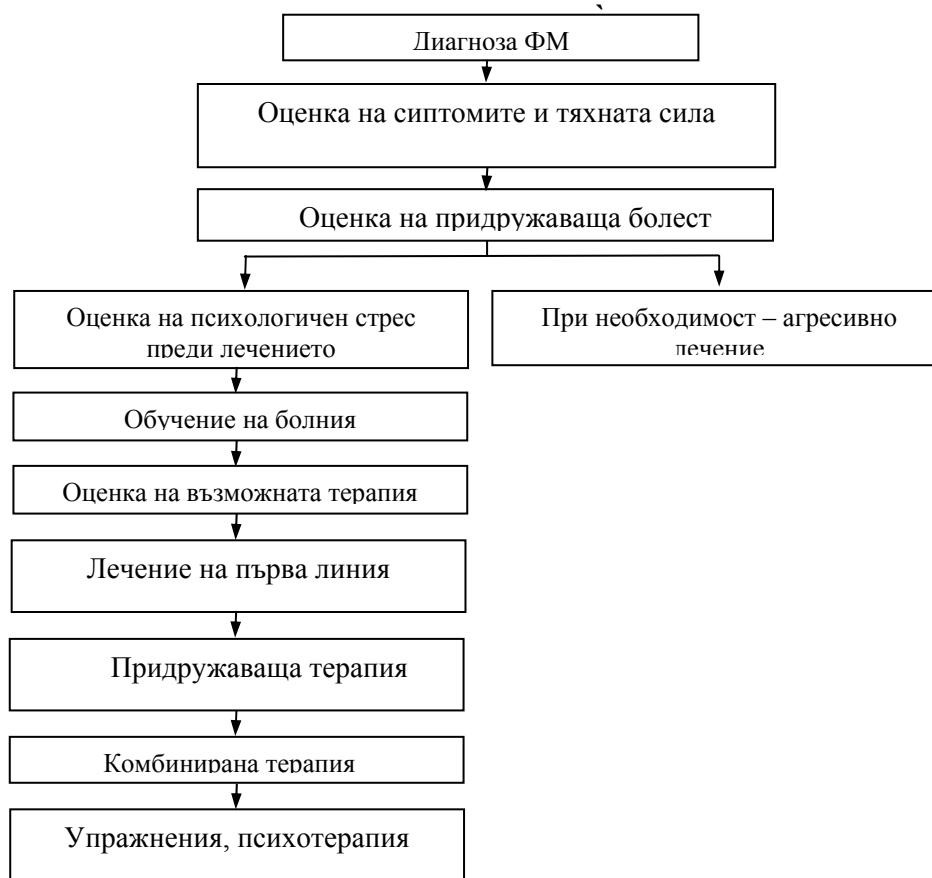
10. Потвърждаване на диагноза ФМ. (Фиг. 4).



Фигура 4. Потвърждаване на диагнозата ФМ.

Оценката на ефекта от лечението се основава на индивидуален подход:

- монотерапия с трициклични антидепресанти или SNRI,
- при пациенти с доминиращ симптом - промяна в качеството на съня – $\alpha_2\delta$ -лиганди,
- при пациенти с частичен ефект от монотерапия с гореспоменатите медикаменти се прилага комбинация от тях,
- при липса на ефект се прилага комбинация от трициклични антидепресанти+SSRI, $\alpha_2\delta$ лиганди+SSRI,
- лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и/или кортикостероиди при пациенти с придружаващи ревматични болести,
- провеждане на когнитивна терапия при пациенти с психосоциални проблеми и стрес,
- медикаментозното лечение се комбинира с аеробни упражнения, фитнес,
- участие на тези болни в организирани групи за лечение (Фигура 5).



Фигура 5. Терапевтичен подход при ФМ

IV. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРИЯ ОБЗОР

Направеният литературен обзор показва многообразието на етиологичните фактори, степента на клиничните прояви и разнообразие от медикаменти и немедикаментозни методи, използвани за лечение на ФМ.

Много са предполагаемите патогенетични механизми за възникване на понижен праг на болка в тригерните точки. Фибромиалгията е хетерогенно заболяване. Основният патофизиологичен механизъм е нарушението на регулацията на болката, което води до алодиния и хипералгезия (6). Измерването на прага на болката в 18 болезнени точки е основният фактор за поставянето на диагноза и започване на лечение.

Медикаментите, които са приложени за лечение на болните с ФМ в световната литература са антидепресанти – трициклични, SSRI и SNRI, единично наблюдение с $\alpha 2$ -агонист – tizanidine, антиепилептици – pregabalin, gabapentin, аналгетици и др. Не са намерени наблюдения за използването на миорелаксанти с предимно периферно действие – mydocalm. С посочените групи медикаменти се въздейства на възможните предполагаемите патофизиологични механизми на генериране на болка при ФМ.

В световната литература липсват достатъчно клинични наблюдения и проучвания върху броя и установяването на най-болезнени точки, техния кумулативен принос, участието на определени болезнени точки при поставяне на диагноза.

Това предизвика и наложи настоящата разработка върху проследяване на динамиката на прага на болка и анализ на най-чувствителните точки, на тяхната промяна при болни с ФМ, търсене на най-малкия брой болезнени точки, променящи се от лечението.

V. 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:

За постигане на целта е необходимо да се решат следните 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 най-добре повлияли се от 18 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 болката в точките от дясната страна, сравнени с лявата страна на тялото.
6. Да се оцени динамиката на прага на болката преди и след лечението с четири групи 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.
10. Да се изследват рефлексни – 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.

VI. 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 на болните,
- възраст на поява на първите симптоми,
- продължителност на заболяването,
- образование на болните,
- възможни етиологични фактори за възникването на заболяването.

На табл. 3 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. 3. Демографски характеристики на всички болни с ФМ.

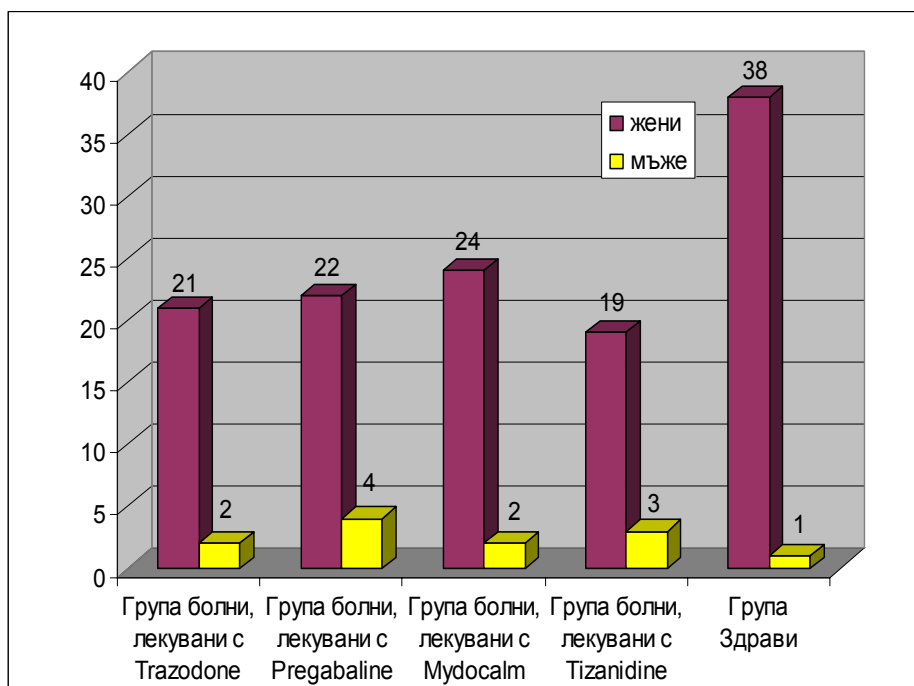
Болните не се различават от здравите по демографски характеристики. Контролната група здрави лица е представена на табл. 4.

Демографски характеристики	Възраст
Брой здрави	39
Брой (% жени)	38 (97,44%)
Възраст (год.), средна± SD (стандартно отклонение) ранг	21-70; 45,8±13,73

Табл. 4. Демографски характеристики на здравите лица

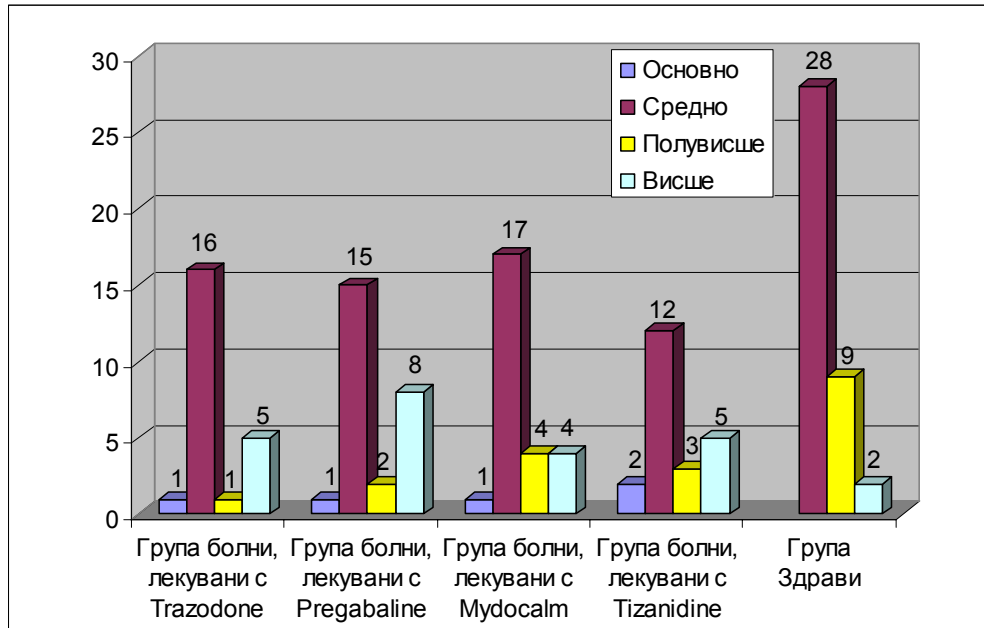
За изследване на мигателен и масетерен-инхибиторен рефлекс са използвани като контролна група 20 здрави доброволци (5 жени и 15 мъже, средна възраст $32,02 \pm 6,6$ години). При 32 здрави доброволци (17 жени и 15 мъже, средна възраст $36,5 \pm 12,2$ години) е изследван тригемино-цервикален рефлекс (набрани 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 $48,33 \pm 13,07$ години.

Разпределението по пол на всички 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 терапевтични групи и здравите лица

Разпределението на болните по образование е представено на граф. 2.

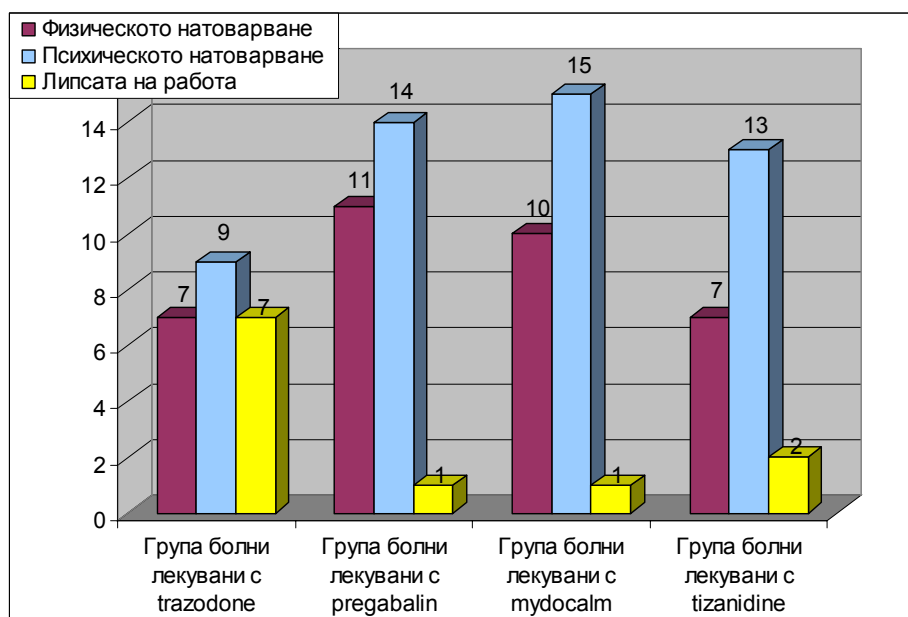


Граф. 2. Образование на болните от всички терапевтични групи и здравите лица.

Броят на болните в отделните групи не се различават достоверно по образование ($p > 0,05$). Болните с основно образование са 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-балко са с основно образование.

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

Разпределението на лекуваните болни по етиологични причини за ФМ е равномерно във всички групи и няма достоверна разлика в отделните групи. Резултатите са представени на граф. 3. Физическото натоварване е изтъкнато като причина за ФМ от 7 болни, лекувани с trazodone, от 10 – с mydocalm, от 11 – с pregabalin, от 7 – с tizanidine; общо 35 болни. Вадеща причина е психическото натоварване и посочено от 9 болни, лекувани с trazodone, от 15 – с mydocalm, от 14 - с pregabalin и от 13 – с tizanidine; общо 51 болни. Липсата на работа е посочен като причина за ФМ от малък брой болни.



Граф. 3. Разпределение на болните по етиологични причини за ФМ от всички групи

1. 1. Група болни, лекувани с trazodone

Характеристиките на болните от тази група са представени на табл. 5. Продължителността на болестта е от 1 до 22 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 25 до 56 години (табл. 5).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	23
Брой / % жени	21; 91,30%
Брой/ % мъже	2; 8.70%
Възраст (год.), средна± SD (стандартно отклонение) ранг	45,48±9,95
Продължителност на ФМ	6,3±5,56
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	39,35±10,24

Табл. 5. Демографски характеристики на болните, лекувани с trazodone

Най-честата причина за развитие на ФМ според болните са психологически проблеми, последвано от липса на работа и физическо натоварване. В тази

терапевтична група са най-много болните, които изтъкват липсата на работа като етиологична причина за ФМ (табл. 6). По тази етиологична причина групата се различава сигнификантно от другите терапевтични групи.

Причина за ФМ	Честота	Процент
Физическо натоварване	7	30.43
Психологически проблеми	9	39.13
Липса на работа	7	30.44
Общо	23	100

Табл. 6. Етиологични причини за ФМ при болните, лекувани с trazodone

1. 2. Група болни, лекувани с pregabalin

Демографски характеристики на болните от тази група са представени на табл. 7. Те не се различават статистически сигнификантно от характеристиките на останалите терапевтични групи ($p > 0,05$).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	26
Брой / % жени	22; 84,61%
Брой/ % мъже	4; 15,38%
Възраст (год.), средна \pm SD (стандартно отклонение) ранг	48,46 \pm 13,10
Продължителност на ФМ	7 \pm 6,13
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) \pm SD (стандартно отклонение) ранг	41,11 \pm 12,48

Табл. 7. Демографски характеристики на болните с ФМ, лекувани с pregabalin

Разпределението според причините за развитие на ФМ в групата е представено табл. 8. На първо място са психологическите проблеми, последвани от физическо натоварване и липса на работа.

Причина за ФМ	Честота	Процент
Физическо натоварване	10	38.46
Психологически проблеми	15	57.69
Липса на работа	1	3.85
Общо	26	100

Табл. 8. Етиологични причини за ФМ при болните, лекувани с pregabalin.

1. 3. Група болни, лекувани с mydocalm

Демографските характеристики на болните от тази група са представени на табл.

9. Продължителността на болестта е от 1 до 44 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 21 до 58 години (табл. 9).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	26
Брой / % жени	24; 92,31%
Брой/ % мъже	2; 7,69%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	48,5 ±8,89
Продължителност на ФМ	8,15±10,61
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	41,92±10,29

Табл. 9. Демографски характеристики на болните с ФМ, лекувани с mydocalm.

Етиологичните причини са представени на табл. 10.

Етиологични причини	Честота	Процент
Физическо натоварване	11	42.31
Психологически проблеми	14	53.85
Липса на работа	1	3.84
Общо	26	100

Табл. 10. Етиологични причини за ФМ при болните, лекувани с mydocalm.

Като основна причина за развитие на ФМ - психологически проблеми и стрес съобщават 14 болни, приблизително подобен брой болни изтъкват физическото натоварване, а най-малко - липса на работа

1. 4. Група болни, лекувани с tizanidine

Демографски характеристики на болните от тази група са представени на табл. 14. Продължителност на болестта е от 1 до 13 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 19 до 61 години (табл.11).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	22
Брой / % жени	19; 86,4%
Брой/ % мъже	3; 13,6%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	43.41±13.73
Продължителност на ФМ	3,9±3
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	39,88±12.42

Табл. 11. Демографски характеристики на болните с ФМ, лекувани с tizanidine

Като основна причина за развитие на ФМ се съобщават психологическите проблеми, както в другите групи, следвани от физическо натоварване и липса на работа (табл. 12).

Етиологична причина	Честота	Процент
Физическо натоварване	7	32
Психологически проблеми	13	59
Липса на работа	2	9
Общо	22	100

Табл. 12. Етиологични причини за ФМ при болните, лекувани с tizanidine.

1.5.Група болни с ФМ, останали без лечение

Оформи се група от 35 болни с ФМ, които са спрели лечението си още в началото и не са проследени или са останали без лечение. Групата е включена в анализите на анамнестичното проучване на болестта и процентното разпределение на клиничните оплаквания. Демографските характеристики не се различават съществено от тези на общата група болни ($p>0,05$).

Образованието на нелекуваните болните е представено на табл. 13.

Образование	Честота	Процент
Основно	1	2,83
Средно	20	57,14
Полувисше	4	11,43
Висше	10	28,6
Общо	35	100

Табл. 13. Образование на нелекуваните болни.

Психическото натоварване е посочено като основна причина за ФМ, следвано от физическото натоварване и липса на работа (табл. 14).

Етиологична причина	Честота	Процент
Физическо натоварване	11	31,4
Психологически проблеми	19	54,3
Липса на работа	5	14,3
Общо	35	100

Табл. 14. Етиологични причини за ФМ при нелекуваните болни.

Нелекуваните болни не са посетили лекар за втора визита. Тринадесет от болните 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. Останалите болни не са проследени, поради липса на комплайънс от тяхна страна

2. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

Използваните методи са представени в табл. 15.

2. 1. Анамнеза и преглед на болните.

2. 2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки

2. 3. Оценка чрез въпросник на придружаващите клинични оплаквания:

- нарушения в съня

- главоболие

- автономни нарушения

- нарушение в микцията („дразним пикочен мехур”)

- нарушение в дефекацията („дразним колон”)

- изпотяване

- сърдечни палпитации

- наличие на дифузни болки

2. 4. Оценка на умората чрез въпросници:

- FSS - Fatigue Severity Scale

- MFIS - Modified Fatigue Impact Scale

2. 5. Параклинични методи

- Изключване на активно възпалително и системно заболяване чрез изследване на лабораторни показатели

- Изследване на концентрацията на невромедиаторите серотонин, адреналин и норадреналин в плазма на болни с ФМ

- Изследване на концентрациите в серум за Epstein-barr virus IgG и IgM

- Изследване на рефлексите с ЕНМГ за оценка на хроничната болка.

2. 6. Медикаментозни методи

- лечение с trazodone

- лечение с mydocalm

- лечение с pregabalin

- лечение с tizanidine

2. 7. Статистически методи

Табл. 15. Методи за изследване на болните с ФМ и здравите контроли

2. 1. Анамнеза и преглед на болните.

При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността на ФМ, началото на възникване на заболяването, наличието на етиологични фактори за възникване на ФМ, социалната заетост и образованието на болния. Анамнестично се установи наличието на странични ефекти от лечението, тяхната изразеност и продължителност. Направи се пълен ревматологичен преглед при всички болни за изключване на активно възпалително ставно заболяване 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 kg/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 kg/cm^2 с накрайник с площ 1cm^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 прерастне в усещане за болка (фиг. 6).



Фиг. 6. Долориметър на Fisher.

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

1. Оксипитална област Л
2. Оксипитална област Д
3. Шиен отдел C₅-C₇ Л
4. Шиен отдел C₅-C₇ 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, нарушение в микцията („дразним пикочен мехур”) и дефекацията („дразним колон”), изпотяване, сърдечни палпитации, наличие на дифузни болки. Оценката се извършва чрез самостоятелен отговор на въпроси за всички придружаващи симптоми, които са оценени по 5-степенна скала.

Въпросник за придружаващите клинични оплаквания на болните с ФМ

1. Спите ли добре?
 да не не мога да преценя **степен (0-5)**
2. Събуждате ли се през нощта ?
 да не не мога да преценя **степен (0-5)**
3. Спокоен ли е сънят Ви ?
 да не не мога да преценя **степен (0-5)**

4. Влияе ли се от медикаменти ?

да не не мога да преценя степен (0-5)

5. Имате ли главоболие?

да не не мога да преценя степен (0-5)

6. Автономни промени:

6.1. Имате ли зачервяване (побеляване) на кожата?

да не не мога да преценя степен (0-5)

6.2. Свързано ли е с промяна на външната температура?

да не не мога да преценя степен (0-5)

7. Дразним пикочен мехур (имате ли често уриниране, свързано с психическото състояние)?

да не не мога да преценя степен (0-5)

8. Дразним колон.

Имате ли промяна в честотата на дефекациите при нервно напрежение?

да не не мога да преценя степен (0-5)

9. Изпотяване.

Засилва ли са изпотяването Ви при нервно напрежение?

да не не мога да преценя степен (0-5)

10. Съдечни палпитации.

Имате ли прескачане на сърцето при нервно напрежение?

да не не мога да преценя степен (0-5)

11. Имате ли виене на свят и прилошаване?

да не не мога да преценя степен (0-5)

12. Болки по стави и мускули

Имате ли боки в стави и мускули ?

да не не мога да преценя степен (0-5)

Проследи се промяната на симптомите оценена от болните по 5–степенна скала:

0 – липса на симптома,

1 – слабо изразен,

2 – средно изразен,

- 3 – умерен,
- 4 – силен,
- 5 – много силен.

Оценка на умората.

Умората се оцени по скала за умора (FSS - Fatigue Severity Scale) (Приложение 1) и модифицирана скала за умора (MFIS - Modified Fatigue Impact Scale), (Приложение 2). 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.

2. 4. Параклинични методи

2. 4. 1. Изключване на активно възпалително и системно заболяване чрез изследване на СУЕ, С-реактивен протеин, фибриноген, пълна кръвна картина и левкограма, биохимични изследвания, имунология - АНА-профил, ревматоиден фактор.

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. Извършено е в лаборатория LaborLimbach, Heidelberg, Germany. Тя е акредитирана от DAR/ DIN EN ISO/ IEC 17025, ISO 15189, със сертификат - DAR DAC-ML-0057-98-10-01. Пробите на пациентите са взети, обработени и транспортирани от лаборатория „Бодимед”, ул” Позитано” 22, София.

2. 5. Изследване на рефлекс с ЕМГ за оценка на хроничната болка.

2. 5. 1. Мигателен рефлекс – предизвиква се чрез повърхностни електроди, разположени на разстояние 2 cm около изхода на n. supraorbitalis на повърхността на черепа и електростимулация с продължителност на стимула 0,5 ms. Подават се десет последователни стимула от дясната страна при здравите контроли и при

пациентите с фибромиалгия. Отвеждат се с повърхностни електроди двустранно по срединната линия на долния клепач и на гърба на носа. За предотвратяване на хабитуацията, отделните стимули се подават през интервали - най-малко 40 sec. Полученият сигнал се амплифицира, ректифицира и усреднява. Параметрите латенция (ms) и площ ($mV \cdot ms$) на R1 и R2 са отчетени при интензитет 1,5 пъти над рефлексния праг.

2. 5. 2. Масетерният инхибиторен рефлекс (тригемино-тригеминален) се отвежда от *m. masseter* двустранно с повърхностни електроди, като пациентите са инструктирани да стискат зъбите си колкото е възможно най-силно до достигане на пълен интерферентен електромиографски патерн. Електростимулация с продължителност на стимула 0,2 ms се извършва с повърхностен електрод върху *commissura labialis*. Интензитетът на стимула е 2,5 пъти над рефлексния праг. Латентното време и продължителността на супресорните периоди се измерват от пресечната точка на ректифицирания и усреднен сигнал и линията, показваща 80% от основната активност. Оценявани са следните параметри - латенция и продължителност на двата супресорни периода в ms.

2. 5. 3. Тригемино-цервикалният рефлекс се отвежда двустранно от *m. sternocleidomastoideus* в покой с повърхностни електроди, поставени на 3 см разстояние по дължината на мускула. Електростимулация с продължителност 0,2 ms е прилагана последователно двустранно върху *n. supraorbitalis*. Интензитетът на стимулацията е 1,5 пъти над рефлексния праг, възприемано от изследваните като силно, но не болезнено усещане (около 40-60 mA). Оценявани са следните параметри - латенция (ms), продължителност (ms), площ ($mV \cdot ms$) и амплитуда пик-до-пик (mV).

2. 6. Медикаментозни методи

2. 6. 1. Лечение с trazodone

На болните от тази група е назначен trazodone 150 mg дневно вечер преди лягане. Преди започване на лечението и 3 месеца след завършването му на болните бе направена долориметрия и са попълнени всички въпросници.

2. 6. 2. Лечение с mydocalm

На болните от тази група е назначен mydocalm 3 пъти по 150 mg дневно. Преди започване на лечението и 3 месеца след завършването му на болните бе направена долориметрия и са попълнени всички въпросници.

2. 6. 3. Лечение с pregabalin

На болните от тази група е назначен pregabalin 2 пъти по 150 mg дневно. Преди започване на лечението и 3 месеца след завършването му на болните бе направена долориметрия и са попълнени всички въпросници.

2. 6. 4. Лечение с tizanidine

На болните от тази група е назначен tizanidine 12 mg дневно. Преди започване на лечението и 3 месеца след завършването му на болните бе направена долориметрия и са попълнени всички въпросници.

2. 6. 5. Група болни без лечение.

Това са болни с ФМ, които не са лекувани поради различни причини – наличие на нежелани лекарствени реакции към определен медикамент след максимум 3 дни прием, невъзможност да се лекуват, липса на комплайънс от пациента.

2. 7. Статистически методи

Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0. Използвани са посочените по-долу методи на медицинската статистика (1,15,128,161).

2. 7. 1. Дескриптивна статистика - определяне показателите за средно равнище:

- Брой (N),
- Средна аритметична стойност (Mean),

2. 7. 2. Дескриптивна статистика - определяне показателите за разсейване:

- Стандартно отклонение на средната аритметична стойност (SD),
- Стандартна грешка на средната аритметична стойност (SE),
- 95% Доверителен интервал за средната аритметична стойност (95%CI), Минимум, Максимум.

Дескриптивната статистика е използвана за описание на демографските показатели на болните и здравите – пол, възраст, средна възраст, възраст при начало на оплакванията от ФМ; причините за развитие на ФМ. Тя е използвана за

получаване на резултатите 1, 2 и 3 - определяне на информативността, чувствителността и динамиката на болезнените точки. Използвани са следните параметри - средна стойност на прага на болка - средната разлика (3 месец–1 ден) за съответната терапевтична група и съответната болезнена точка, принос в проценти - средната стойност на прага на болка/средната за общата група и кумулативен принос в проценти които е сума от индивидуалните приноси в проценти за всяка болезнена точка. Така се получават процентите на кумулиране за идентифициране на точките, които се променят най-много след лечение и присъстват с най-високи проценти в отделните групи от 3, 5, 7, 9 и 11 болезнени точки при поставянето на диагнозата.

Дескриптивната статистика е използвана в резултатите за определяне на динамиката на прага на болката и придружаващите клинични оплаквания след лечение сравнени преди лечението.

2. 7. 3. Определяне на зависимости – обикновена линейна регресия и корелация
Търси се обикновена линейна регресия и корелация между средните аритметични стойности на показателите - проверка на еднаквост на вариациите в средните величини по групи пациенти.

Корелационният анализ е използван за получаване на резултатите от корелацията на прага на болка и придружаващите клинични оплаквания при болни, както и между придружаващите клинични оплаквания на болните. Използван е корелационен коефициент на Pearson. Той оценява корелацията между показателите, като се използва промяната на третия месец спрямо първия ден от лечението при 95% доверителен интервал. Изчислена е значимостта – означена със звездичка за всеки корелационен коефициент на Pearson * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

3. 7. 4. Тест за наличие на разлика в средните величини, сравняване на средни величини - Еднофакторен вариационен анализ (ANOVA и Paired Sample T–Test)

Този метод е използван за сравняване на параметрични средни величини. Използван е в резултатите за определяне на динамиката на прага на болката и

придружаващите клинични оплаквания след лечение, в сравнение преди лечението, за анализ на изследваните тригеминални рефлексии.

Paired Sample T-Test е използван за получаване на резултатите от сравнението на прага на болка от двете страни на тялото. Прагът на болка е кодиран като 1 при стойност $<4 \text{ kg/cm}^2$ и като 0 при стойност $>4 \text{ kg/cm}^2$. Изчислена е разликата на прага на болка между лявата и дясната страна на тялото за всяка точка за всеки пациент. Прагът на болка се усреднява за всяка болезнена точка (Mean) и са изчислени SD, SE, 95% CI.

2. 7. 5. Непараметрични методи – Man-Whitely U, Kruskal-Wallis или Wilcoxon.

Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p < 0,05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Използвани са за анализ на изследваните тригеминални рефлексии, за да се установи участието на стволони структури при ФМ.

2. 7. 6. Principle Component Factor Analyses.

Факторният анализ се използва за да идентифицира еднаква динамика в изследваните болезнени точки, като формира т.нар. фактори, обясняващи общата наблюдавана динамика. В нашата разработка се използва за получаване на резултати по отношение на локализацията на болезнените точки и динамика в хода на проведеното лечение в точка 3.1. В случая изследваме разликата между двете измервания на прага на болка. Формираните фактори (разлика в прага на болка между две измервания) са такива, които са важни предиктори за тази динамика. Използвания анализ формира фактори, които са независими – първия формиран фактор обяснява най-голяма част от изследваната динамика - той е с най-силно влияние. Първата най-голяма разлика в прага на болка се явява най-силен фактор за обясняване на промяната, измерена на 3 месец спрямо първи ден. Следващият фактор обяснява остатъчната вариация (различие) и т.н.

2. 7. 7. CHAUD (Дървовиден класификационен анализ).

Използва се за да се провери чрез класификация кои независими една от друга променливи (болезнените точки) в най-висок процент определят коректността на диагнозата (моделираните променливи болен и здрав). За всяка болезнена точка е приета 1, ако изходната стойност е $<4 \text{ kg/cm}^2$ и 0, ако това не е така. Така

болезнените точки са включени в анализа, като целта е да се идентифицира група от болезнени точки, които дават в най-висок процент коректна диагноза.

3.7. 8. Дискриминантен анализ.

Използван е за да се изчисли математическия модел за оценка на болните с ФМ. Факторите, определящи променливи са прагът на болката и всички придружаващи клинични оплаквания, отбелязани в математическия модел от I до VII. Анализът изгражда модел, на базата на който пациентите са класифицирани като болни или здрави, в зависимост от стойностите на показателите. Показателите (клиничните оплаквания) участват с различна тежест, която определя степента на математическия модел. Между тежестта на клиничните оплаквания съществува корелационна зависимост. Прагът на болка е с най-изразена сила на влияние. Следват останалите клинични показатели, описани в резултати. Изграденият математически модел е с много висока класификационна сила, получена чрез дискриминантния анализ.

ROC (receive operator cherecteristics) – кривата е начин за представяне на точката на пресичане между прага на болка с точност 4 kg/cm² и практически измерените стойности на прага на болка. Отчита се площ под ROC кривата (AUC), която определя точността на диагноза – отношението болни/здрави. Определят се специфичност и сензитивност на диагнозата. За получаване на анализа се изчисляват следните параметри:

- Сензитивност = броя на болните/броя на болните + броя на здравите, неправилно възприети като болни,
- специфичност = броя на здравите/броя на здравите + броя на болните, неправилно възприети като здрави,
- положителна предиктивна стойност (ППС) = броя на болните/ броя на болните + броя на здравите, неправилно възприети като болни,
- негативна предиктивна стойност (НПС) = броя на здравите/ броя на здравите + броя на болните, неправилно възприети като здрави.

VII. РЕЗУЛТАТИ:

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

Те са получени чрез проследяването на няколко показатели – средна стойност на прага на болка, принос в проценти и кумулативен принос в проценти на средните стойности на прага на болка

Използвани са дескриптивни описателни анализи, като се използват средни стойности, стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал. Средната стойност на прага на болката представлява разликата между измерването на третия месец от лечението и първия ден – преди започване на лечението, за всяка болезнена точка в четирите терапевтични групи. Приносът в проценти е средната стойност на прага на болка в болезнената точка спрямо общата за определената терапевтична група. За всяка група пациенти е приложено низходящо по принос подреждане на най-добре повлиялите се от лечението болезнени точки, според тяхното участие по честота при поставянето на диагнозата. (Табл. 16).

За всяка терапевтична група и група от измерен брой болезнени точки по важност 3, 5, 7, 9, 11 е изчислен кумулативния принос в проценти. Той е сума от индивидуалните приноси на участие на определената болезнена точка в измерването при формиране на диагнозата (табл.17).

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.

Например в групата на болните, лекувани с mydocalm, болезнената точка 4 - шиен отдел C₅-C₆ Д отбелязва най-голяма промяна от 3-месечния период на лечение с 0,75, 64%. Следващата точка, повлияна най-добре от лечението е 2 окципитална област Д – 0,6, 31% принос към информативността на измерваните точки.

Групи пациенти											
Лечение с Мудocalm			Лечение с Pregabalin			Лечение с Tizanidine			Лечение с Trazodone		
№	Средна стойност	Принос	№	Средна стойност	Принос	№	Средна стойност	Принос	№	Средна стойност	Принос
I	0.46		I	0.49		I	0.39		I	0.72	
4	0.75	64%	2	0.67	36%	4	0.62	59%	15	0.89	23%
2	0.60	31%	12	0.62	27%	2	0.56	45%	17	0.86	19%
8	0.58	28%	11	0.62	27%	11	0.54	37%	13	0.84	16%
13	0.58	27%	1	0.58	18%	5	0.52	32%	14	0.83	14%
16	0.55	20%	15	0.57	17%	1	0.50	28%	16	0.83	14%
18	0.55	19%	16	0.54	11%	10	0.49	27%	12	0.81	12%
14	0.53	16%	14	0.53	10%	16	0.45	15%	18	0.81	12%
1	0.51	11%	4	0.53	7%	8	0.39	0%	11	0.80	11%
15	0.50	10%	3	0.52	6%	3	0.38	-2%	9	0.70	-4%
3	0.46	1%	13	0.47	-4%	12	0.37	-5%	7	0.68	-6%
7	0.46	0%	9	0.46	-4%	13	0.36	-9%	1	0.67	-8%
12	0.45	-2%	10	0.46	-5%	9	0.35	-10%	8	0.67	-8%
5	0.43	-7%	18	0.42	-14%	15	0.34	-11%	3	0.65	-9%
11	0.37	-20%	6	0.41	-17%	14	0.32	-19%	5	0.62	-15%
6	0.33	-28%	8	0.38	-23%	7	0.29	-26%	4	0.62	-16%
17	0.32	-29%	17	0.37	-25%	6	0.23	-42%	2	0.60	-16%
9	0.21	-53%	5	0.35	-29%	18	0.18	-54%	10	0.58	-20%
10	0.06	-87%	7	0.31	-37%	17	0.14	-65%	6	0.57	-21%

Табл. 16. Оценка на информативността на измерването на болезнените точки с участието им в проценти, разпределени по терапевтични групи (n=97).

Третата болезнена точка е 8 - втора костохондрална става Д. Прагът на болката на тази болезнена точка се е променил в хода на лечението с 0,59, добавя 28 %

принос като информативност при поставянето на диагнозата. Така се оформя първата група от 3 болезнени точки, които имат общ кумулативен принос от 122%.

Групи пациенти							
Лечение с Mydocalm		Лечение с Pregabalin		Лечение с Tizanidine		Лечение с Trazodone	
Групировка	КП %	Групировка	КП %	Групировка	КП %	Групировка	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. 17. Оценка на кумулативния принос на групировките от болезнени точки (n=97)

Следователно първите 3 точки, най-добре повлияли се от лечението с mydocalm са шиен отдел C₅-C₇ Д, окципитална област Д и втора костохондрална става Д (табл.16).

Проследяването на промяната на прага на болка след лечението с mydocalm на група от 5 болезнени точки, показва натрупване на кумулативен принос за оценка на информативността на измерването от 170%. Промяната на прага на болката в 13 - голям трохантер Л е 0,58, принос 27%, а на 16 - глутеус Д – 0,55, принос 20%.

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.17).

Промяната на прага на болка в останалите 7 от 18 измерени болезнени точки довежда до отрицателен кумулативен принос.

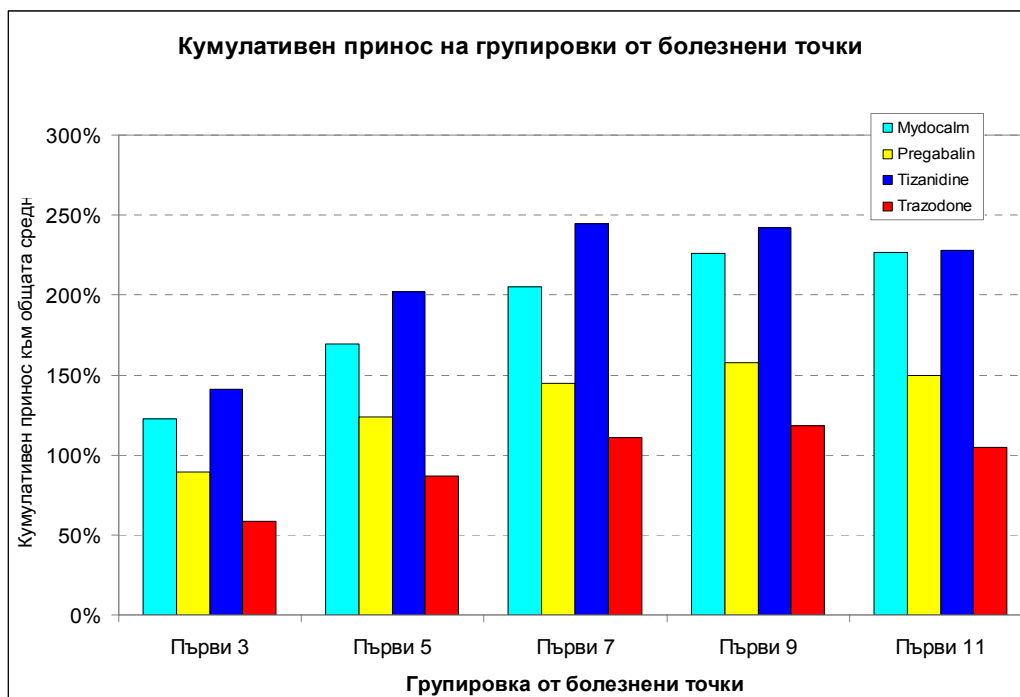
Това показва, че прагът на болка не се променя еднакво във всички болезнени точки в хода на лечението.

В групата болни, лекувани с pregabalin, кумулативният принос на промяната на прага на болката в първите 7, 9 и 11 болезнени точки е без статистически достоверна разлика ($p>0,05$), съответно 145%, 158%, 150% (табл.17).

В групата болни, лекувани с tizanidine, кумулативният принос на промяната на прага на болката 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 ($p>0,05$), съответно 111 %, 118 %, 105 %.

Оценката на кумулативния принос на болезнените точки за всички групи болни, сравнени със здравите се представя на графика 4.



Граф. 4. Оценка на кумулативния принос на групировките от болезнени точки (n=97)

В заключение: Най-висока е информативността на измерването на първите 7 болезнени точки, без статистически достоверна разлика 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.

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 болката 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. Използвани са дескриптивни описателни анализи, като са изчислени средни стойности, стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал.

В таблица 18 е изложен процента срещания на болезнените точки в терапевтичните групи. Вижда се, че при оценка на 3 броя болезнени точки (най-добре повлияващи се от лечението за всяка група пациенти), се повтаря само една болезнена точка – **окципитална област Д** в 3 терапевтичните 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 терапевтични групи – при болните, лекувани с mydocalm, pregabalin и tizanidine.

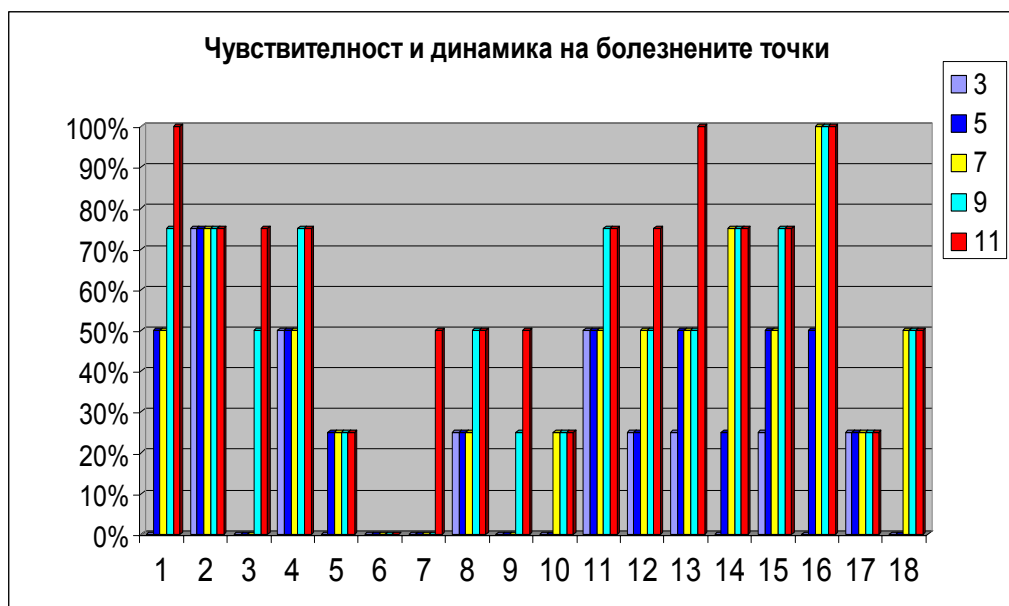
Необходимо е групиране на поне 7 най-добре повлияли се болезнени точки, за да присъства болезнената точка в поне три от четирите терапевтични групи. Тези болезнени точки са **окципитална област Д** – променя се най-динамично в хода на лечението с mydocalm, pregabalin и tizanidine; **голям трохантер Д** – 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 групиране на 9 болезнени точки, има 7 най-добре повлияли се болезнени точки – окципитална област Д, окципитална област Л, шиен отдел Д, латерален епикондил Л, голям трохантер Д, глутеус Д – променят се в хода на лечението в 3 терапевтични групи, и глутеус Л – променя се най- динамично в хода на лечението с всички медикаменти (табл. 18).

Болезнена точка	% срещания в групата от първите:				
	3 точки	5 точки	7 точки	9 точки	11 точки
1	0%	50%	50%	75%	100%
2	75%	75%	75%	75%	75%
3	0%	0%	0%	50%	75%
4	50%	50%	50%	75%	75%
5	0%	25%	25%	25%	25%
6	0%	0%	0%	0%	0%
7	0%	0%	0%	0%	50%
8	25%	25%	25%	50%	50%
9	0%	0%	0%	25%	50%
10	0%	0%	25%	25%	25%
11	50%	50%	50%	75%	75%
12	25%	25%	50%	50%	75%
13	25%	50%	50%	50%	100%
14	0%	25%	75%	75%	75%
15	25%	50%	50%	75%	75%
16	0%	50%	100%	100%	100%
17	25%	25%	25%	25%	25%
18	0%	0%	50%	50%	50%

Табл. 18. Резултати от процент срещания на отделните болезнени точки, отбелязани с номер, групирани като 3, 5, 7, 9, 11 болезнени от 18 измерени, повтарящи се в 4-те терапевтични групи (n=97).

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 прибавят 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 (граф. 5).



Граф. 5. Резултати от процент срещания на отделните болезнени точки, отбелязани с номер, групирани като 3, 5, 7, 9, 11 болезнени от 18 измерени, повтарящи се в 4-те терапевтични групи (n=97).

От изведените резултати следва, че:

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.

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^2 . 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 болезнени точки с по-нисък праг на болка от 4 kg/cm^2 .

В табл. 19 са представени процентите на присъствие на болезнените точки в терапевтичните групи при формиране на диагнозата, сравнени с групата здрави.

Показано е как намалява този процент при оценка на диагнозата от 11 до 1 болезнена точка. За всяка болезнена точка е взета средната стойност, резултат от промяната в измерването между 3-ия месец след лечението и първия ден на прегледа.

Процент на съвпадение	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Здрави	100%	100%	90%	82%	59%	41%	18%	8%	3%	3%
Mydocalm	92%	90%	88%	88%	87%	87%	87%	87%	87%	87%
Pregabalin	100%	100%	98%	98%	98%	98%	98%	98%	98%	98%
Tizanidine	98%	98%	98%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
Trazodone	100%	100%	98%	98%	98%	98%	98%	98%	98%	98%
Средна	98%	97,5%	95,5%	94,7%	87%	84%	79%	77%	76%	76%

Табл. 19. Оценка на процента на съвпадение за принос на броя болезнени точки за потвърждаване на диагноза ФМ в групите болни (n=97) и група здрави контроли (n=39).

В табл. 19 е отбелязан броят на болезнените точки, който намалява от 10 до 1. За оценка на силата на влиянието на прага на болката на всяка болезнена точка върху диагнозата, е прието диагнозата ФМ да се оценява на база от 11 до 1 болезнени точки със стойност $<4 \text{ kg/cm}^2$.

Измерването на прага на болка в 10 болезнени точки, представя принос от 98% в оценката на коректна диагноза, средна стойност на приноса в отделните терапевтични групи е от 92% до 100%.

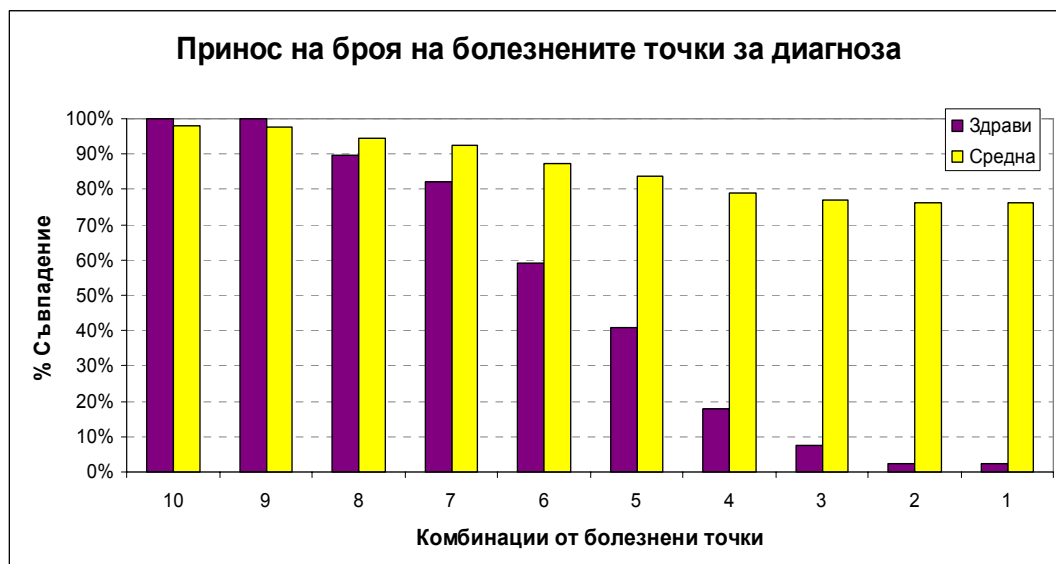
Измерването на прага на болка в 9 болезнени точки показва, че приносът им за оценката на диагноза ФМ е от 90% до 100% в отделните терапевтични групи. Средната оценка на прага на болката в проценти на 9 болезнени точки води до 97,5% принос за диагнозата ФМ.

Измерването на прага на болка в 8 болезнени точки води до принос за потвърждаване на коректната диагноза средно от отделните терапевтични групи в 95,5 %. В отделните терапевтични групи приносът е от 88% до 98%.

При измерването на прага на болка в 7 болезнени точки се установява 94,7% среден принос за потвърждаване на диагнозата за всички терапевтични групи. В отделните групи е от 88% до 98%.

Интересно е да се отбележи, че са различните резултати за групата на здравите, където се забелязва много по-ниска обяснителна сила на болезнените точки за изграждането или отхвърляне на диагнозата ФМ. Ето защо може да се препоръча каква да е границата на натрупване в групата на здравите за отхвърляне на диагноза. За нея се получава 100% съвпадение за липса диагноза на база на измерване на 9 болезнени точки и 90% съвпадение за липса на диагноза на база на измерване на 8 болезнени точки. Ако се стремим към 95% съвпадение, тогава по-скоро би трябвало да се спрем на измерване на най-малко 9 болезнени точки. Ако се стремим към 90% съвпадение, тогава 8 болезнени точки са достатъчни.

Според резултатите за контролната група здрави лица се установява, че измерването на 9 болезнени точки, които имат праг на болка повече от 4 kg/sm² е достатъчна информация, че нямат диагноза фибромиалгия. Измерването на прага на болка в 8 и по-малко от 8 болезнени точки е с по-малък от 90% принос за поставяне или отхвърляне на диагноза фибромиалгия (граф. 6).



Граф. 6. Оценка на приноса на броя на болезнени точки за поставяне на диагноза (средна-среден процент на съвпадение за диагноза всички болни n=97)

На графика 6 е представена средната оценка на приноса на броя на болезнени точки за всички терапевтични групи, сравнени със здравите при поставяне на диагноза. Вижда се разликата на процента на принос за диагноза между здравите и болните по отношение на броя точки до 8 за коректна диагноза

Заключение: Измерването на прага на болка в по-малко от 11 болезнени точки във всички терапевтични групи води до висок процент на коректна диагноза фибромиалгия. Измерването на прага на болка, по-малък от 4 kg/cm² в 7 и повече болезнени точки има над 90% принос за поставяне на коректна диагноза. При контролната група здрави изследването потвърждава, че за отхвърлянето на диагноза са необходими най-малко 8 точки с праг на болка повече от 4 kg/cm².

Стойността на прага на болка за всяка точка от 1 до 18 има влияние върху поставянето на диагноза. Прагът на болка отдиференцира и здравите лица.

В табл. 20 са нанесени средните стойности на относителното влияние на прага на болка в болезнените точки. Те определят участието на болезнената точка или последователност от 2, 3, 4, 5 и т.н. до 18 за поставянето на коректна диагноза. Колкото по-висока е цифровата стойност, толкова по-силно е участието на определения брой болезнени точки за поставянето на диагнозата. По-ниските стойности в групата здрави лица, показват, че е необходимо измерването на прага на болката в 11 от 18 болезнени точки за да се отхвърли диагноза фибромиалгия.

Група	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Здрави	4.2	4.6	4.2	4.2	4.0	3.8	2.6	2.6	4.1	4.3	3.4	3.0	4.0	4.4	4.3	3.4	3.6	4.0
Mydocalm	6.4	7.0	7.3	7.2	6.8	6.4	7.7	7.6	5.9	5.6	7.7	7.7	5.9	6.3	5.7	5.3	4.3	4.2
Pregabaline	9.5	9.5	9.8	9.7	8.7	8.1	9.8	9.8	7.3	7.7	9.8	9.8	9.2	8.8	8.5	9.6	7.3	7.3
Tizanidine	9.1	8.8	8.6	8.6	8.3	8.1	9.0	9.0	7.0	7.0	8.9	9.3	7.5	7.9	7.6	8.6	6.5	6.3
Trittico	9.8	9.8	9.5	9.3	9.8	9.8	9.8	9.8	9.4	9.4	9.8	9.8	9.8	9.8	9.6	9.8	9.8	9.8
Общо	7.9	8.0	8.0	7.9	7.6	7.3	8.0	7.9	6.8	6.8	8.1	8.1	7.4	7.5	7.2	7.4	6.3	6.3

Табл. 20. Средни стойности на прага на болка в болезнените точки от 1 до 18 при терапевтичните групи (n=97) и здравите лица (n=39).

Същите резултати за потвърждаването на диагнозата от участието на прага на болка в определен брой болезнени точки от 1 до 18, могат да се представят като индекс или процент. На табл. 21 са представени индексите на участие на определения брой болезнени точки за поставяне на диагноза.

Група	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Здрави	42	46	42	42	40	38	26	26	41	43	34	30	40	44	43	34	36	40
Mydocalm	64	70	73	72	68	64	77	76	59	56	77	77	59	63	57	53	43	42
Pregabaline	95	95	98	97	87	81	98	98	73	77	98	98	92	88	85	96	73	73
Tizanidine	91	88	86	86	83	81	90	90	70	70	89	93	75	79	76	86	65	63
Trittico	98	98	95	93	98	98	98	98	94	94	98	98	98	98	96	98	98	98
Общо	79	80	80	79	76	73	80	79	68	68	81	81	74	75	72	74	63	63

Табл. 21. Индекс (0-100) на участието на броя болезнени точки за поставяне на диагноза фибромиалгия.

Следователно измерването на по-малко от 10 болезнени точки води до по-малка вероятност за сигурна диагноза ФМ. Необходимо е измерване на най-малко 7 точки, за да диференцират здравите от болните.

На табл. 22 е представен дървовиден класификационен анализ за поставяне на диагноза ФМ. Той е приложен, за да се провери, дали ако се измерва прага на болка в по-малко от 11 болезнени точки, може да се извърши коректна класификация на индивидите като болни или здрави. Всяка болезнена точка е кодирана като 1, ако прагът на болка е по-малък от 4 kg/cm² и като 0, ако прагът на болка е по-голям от 4 kg/cm². По този начин в анализа са включени тези болезнени точки, които присъстват с най-висок процент за поставяне на коректна диагноза.

Стойностите на прага на болка при болните преди и след лечението, и здравите са включени заедно, защото болезнените точки са еднакви за болни и здрави. Общият брой на тези пациенти е 245, като 195 от тях са болни (79,6%) и 50 здрави (20,4%). Те са представени във възел 0.

Болезнената точка окципитална област Д се идентифицира с най-голямо участие за моделиране на диагнозата. Прагът на болка в окципитална област Д е по-малък от 4 kg/cm^2 при 195 (79,6 %) от общо 245 индивида. Поставянето на диагноза фибромиалгия, при която участва Окципитална област Д е представено във възел 0.

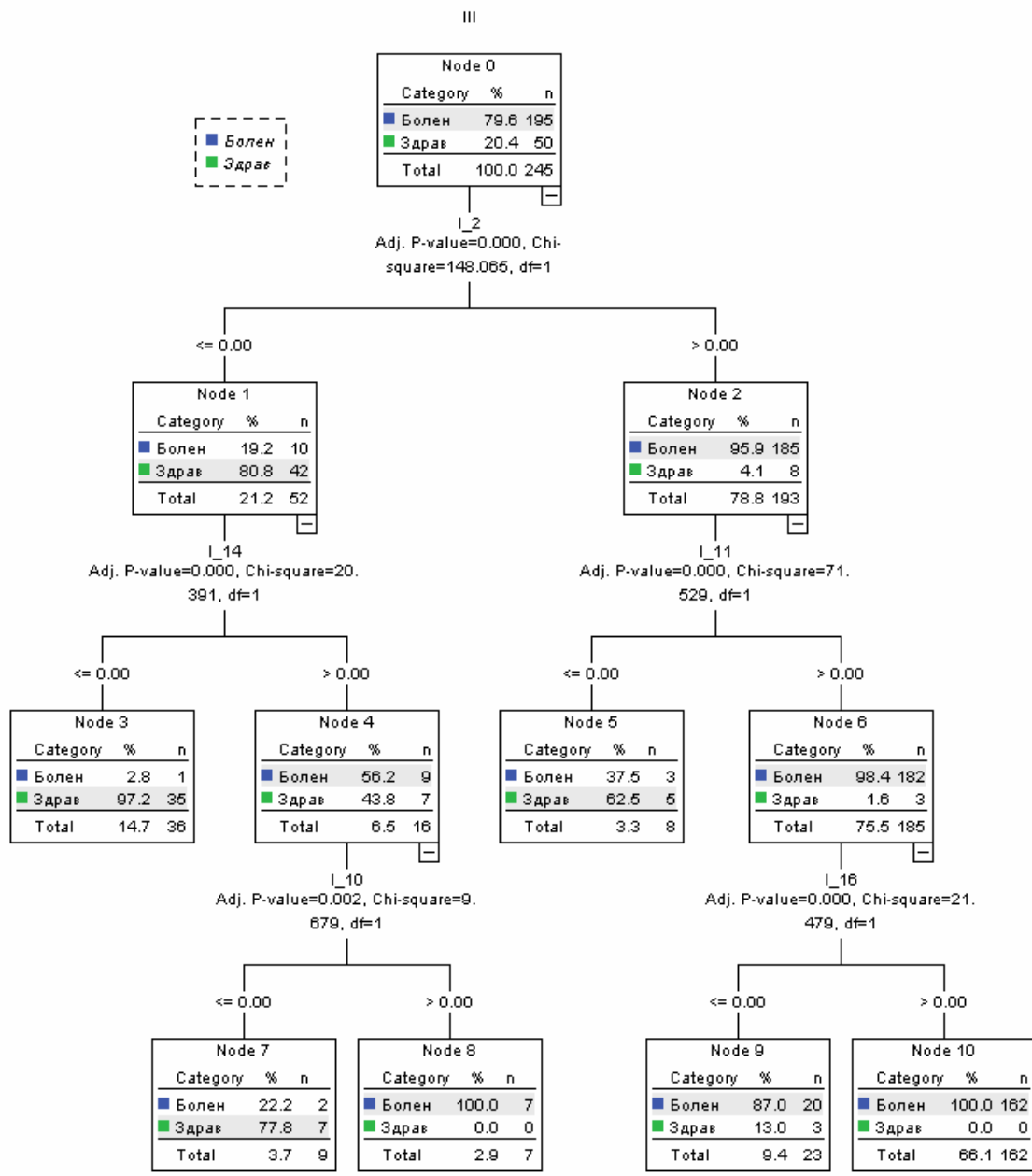


Табл. 22. Участие на болезнените точки при поставянето на диагноза ФМ (Дървовиден класификационен анализ)

Окципитална област Д е свързана с точката голям трохантер Д във възел 1. В него има 42 здрави (80,8%) и 10 болни (19,2%), при които прага на болка в **голям трохантер Д** е по-голям от 4 kg/cm^2 . Двете точки със своето силно присъствие в измерванията, водят до поставяне на коректна диагноза в 84% (42 здрави от възел 1/50 здрави от възел 0).

Във възел 2, **точката окципитална област Д е свързана с участието на епикондил Л** за коректно поставянето на диагноза в 95,9% (185 болни от възел 2/195 болни от възел 0).

Във възел 3 **точката голям трохантер Д е свързана с участието на трапецовиден мускул Д** от възел 1 при 37 здрави спрямо 42 здрави от възел 1. Коректността на диагнозата е 88%.

Във възел 4, **точката голям трохантер Д е свързана с участието на трапецовиден мускул Д** за коректно поставяне на диагноза в 90%. В анализа участват 9 болни от възел 4 спрямо 10 болни от възел 1.

Във възел 5, **точката епикондил Л е свързана с глутеус Д** при 5 здрави спрямо 8 здрави от възел 2. Коректността на диагнозата е 62,5%.

Във възел 6 **точката епикондил Л е свързана с глутеус Д** за поставяне на диагноза при 98,4% от болните (182 от възел 6/185 от възел 2).

Заключение : От направения анализ се установява, че участието на 1 болезнена точка е свързано с участието във висок процент на други болезнени точки при коректното поставяне на диагноза. Комбинацията от участието на окципитална област Д, голям трохантер Д, епикондил Л, трапецовиден мускул Д, глутеус Д може моделира до 96% коректна диагноза ФМ. В практическата работа измерването на прага на болка в посочените 5 точки, може да помогне за поставянето на сигурна диагноза ФМ до 96%.

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

Участието на болезнените точки по степен при поставяне на диагноза и при оценката на ефекта от лечението, се представя в табл. 23. За всяка болезнена точка е отбелязана разликата в kg/cm^2 на прага на болка след провеждане на лечението и

преди лечението. Всяка болезнена точка се явява като фактор, който обяснява динамиката при провеждане на лечението. В случая е приложен факторен анализ, чрез който се формират фактори (болезнените точки). Първата болезнена точка, в която е най-голяма динамиката на прага на болка, води независимо до определяне на следващи болезнени точки. Връзката между болезнени точки е водеща при определянето на динамиката на прага на болка във времето. В табл. 23 се вижда, че болезнените точки **шиен отдел Д+Л, голям трохантер Д+Л и глутеус Д+Л** имат най-изразена динамика и най-силно присъствие за оценка на динамиката във времето.

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. 23. Участие на болезнените точки при поставяне на диагноза (95%CI)

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 прагът на болката 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 и в по-малка степен на точките окципитална област Д+Л и трапецовиден мускул Д+Л.

4. Резултати от оценка на корелацията на динамиката на прага на болка в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми. Има ли връзка динамиката на болковия праг с другите клинични прояви на ФМ?

От направения обзор на литературата е ясно, че ниският праг на болка е основният критерий за поставяне на диагноза. Всички пациенти имат други придружаващи оплаквания, които влошават тяхното общо състояние и качеството на живот. Те присъстват като критерии за диагноза във всички разработки за ФМ преди 1990 година. Въпреки, че не са включени в критериите на ACR 1990, всички автори препоръчват да се оценяват и проследяват придружаващите клинични симптоми.

Това налага търсенето на корелационна зависимост между тях и прага на болката. По този начин може да се прецени по-добре комплексното състояние на фибромиалгичната личност, да се проследи ефекта от лечението.

4.1. Резултати за всички болни за корелацията между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания при болните, сравнени със здрави лица.

При анализа на нашите резултати се установява линейна отрицателна корелация между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономните промени, т.е. повишаването на прага на болка след лечението води до намаляване на интензивността на описаните клинични симптоми. Всички корелации са несигнификантни.

Установява се слаба положителна връзка между прага на болка и умората, между прага на болка и дифузните болки. Всички корелации на несигнификантни. (табл. 24).

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. 24. Коефициенти на корелация между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания при всички болни и здрави (95%CI).

Високите стойности на прага на болка при здравите са свързани с нискостепенно оплакване от главоболие ($p=0,5$), леко изразени автономни промени ($p=0,25$), леко изразени дифузни болки ($p=0,18$). Всички коефициенти на корелация са несигнификантни.

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

4.2. Едномерни корелационни зависимости между придружаващите клинични симптоми при болните с ФМ и здравите лица.

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намалването на интензивността на всеки един от

симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е статистически значима (табл. 25).

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. 25. Коефициенти на корелация между придружаващите клинични симптоми при ФМ (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 между наличието на главоболие и автономни 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. 26).

Между всички придружаващи клинични прояви има положителна корелация, с умерена степен при болните и слаба до умерена степен при здравите, с по-силно изразена статистическа значимост при болните с ФМ.

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

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Табл. 26. Коефициент на корелация между придружаващите клинични симптоми при здрави ($n=39$).

Получените резултати имат практическа значимост и дават убедеността да се изследват всички придружаващи симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение.

4. 3. Едномерни корелационни анализи между клиничните симптоми при ФМ за отделните терапевтични групи.

В терапевтичните групи от болни, лекувани с pregabalin, tizanidine и trazodone съществува отрицателна линейна корелационна зависимост 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.

В групата болни, лекувани с mydocalm, прагът на болка корелира слабо и несигнификантно с нарушенията в съня, главоболието и автономни нарушения

($r < 0,03$). 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 подобрене на придружаващите клинични оплаквания** (табл. 27).

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

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Табл. 27. Коефициент на корелация между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания в терапевтичните групи.

Между терапевтичните групи съществуват разлики по отношение на корелацията на прага на болка и придружаващите клинични оплаквания. Тези разлики са в силата на връзката и значимостта между отделните оплаквания.

4. 3. 1. Корелационни зависимости в групата болни, лекувани с mydocalm.

В групата на болните, лекувани с mydocalm, съществува умерена до силна положителна корелационна зависимост. Намалването на интензивността на всеки един от симптомите води до намаляване на интензивността на останалите, но несигнификантно.

Например, намаляването на умората корелира силно положително с намаляване на интензивността на главоболието ($p = 0,0026$), положителната промяна в качеството на съня корелира умерено с главоболието ($p = 0,0016$) и автономните нарушения ($p = 0,0062$). Повлияването на автономните нарушения корелира сигнификантно с всички останали клинични симптоми - с умората ($p = 0,000$), нарушенията в съня ($p = 0,0062$), с главоболието ($p = 0,000$) и миалгиите ($p = 0,0045$). Намалването на дифузните болки корелира умерено с всички останали клинични прояви (табл. 28).

Симптоми (Mydocalm)	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1,00	0,42	0,62*	0,77**	0,56*
Нарушения в съня	0,42	1,00	0,65*	0,58*	0,42
Главоболие	0,62*	0,65*	1,00	0,81**	0,30
Автономни нарушения	0,77**	0,58*	0,81**	1,00	0,59*
Дифузни болки	0,56*	0,42	0,30	0,59*	1,00

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Табл. 28. Коефициент на корелация между придружаващите клинични оплаквания при болни с ФМ, лекувани с mydocalm (n=26).

Обобщение: приложението на mydocalm за лечение на болни с ФМ има най-добър терапевтичен ефект върху автономните нарушения, които водят до положителна промяна на всички останали оплаквания.

4. 3. 2. Корелационни зависимости в групата болни, лекувани с pregabalin.

В групата болни, лекувани с pregabalin, положителната промяна на всяка придружаваща клинична проява корелира положително в умерена степен с останалите. Статистически сигнификантна е зависимостта между повлияването на нарушенията в съня и главоболието ($p=0,0231$), между нарушенията в съня и дифузните болки ($p=0,0024$) и между автономните нарушения и дифузните болки ($p=0,016$) (табл. 29).

Обобщение: приложението на pregabalin за лечение на болни с ФМ е свързано с добър резултат и корелация на повлияването на нарушенията в съня, главоболието и дифузните болки.

Симптоми (Pregabalin)	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1,00	0,36	0,23	-0,03	0,12
Нарушения в съня	0,36	1,00	0,44*	0,28	0,57*
Главоболие	0,23	0,44*	1,00	0,39	0,22
Автономни нарушения	-0,03	0,28	0,39	1,00	0,47*
Дифузни болки	0,12	0,57*	0,22	0,47*	1,00

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Табл. 29. Коефициент на корелация между придружаващите клинични оплаквания при болни с ФМ, лекувани с pregabalin (n=26).

4. 3. 3. Корелационни зависимости в групата болни, лекувани с tizanidine.

Симптоми (Tizanidine)	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Нарушения в съня	0,40	1,00	0,26	-0,04	0,39
Главоболие	0,41	0,26	1,00	0,44*	0,15
Автономни нарушения	-0,16	-0,04	0,44*	1,00	0,42
Дифузни болки	-0,13	0,39	0,15	0,42	1,00

Табл. 30. Корелационна зависимост между придружаващите клинични оплаквания при болни с ФМ, лекувани с tizanidine (n=22) * $p < 0,05$.

В групата болни, лекувани с tizanidine, се наблюдава отрицателна корелационна зависимост между умората и автономните нарушения. (Табл. 30). Намаляването на умората не е свързано с подобрение на автономните нарушения и обратно. Отрицателна корелационна зависимост има между промяната в качеството на съня и автономните нарушения. Промените в съня не водят до намаляване на автономните нарушения и обратно. Тези зависимости са статистически несигнификантни.

4. 3. 4. Корелационни зависимости в групата болни, лекувани с trazodone.

В групата болни, лекувани с trazodone, се установява слабо положителна или отрицателна корелация между придружаващите клинични симптоми. Всички зависимости са клинично несигнификантни. (Табл. 31).

Симптоми (Trazodone)	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1,00	0,18	0,17	-0,17	0,17
Нарушения в съня	0,18	1,00	0,43	-0,23	-0,33
Главоболие	0,17	0,43	1,00	0,20	0,03
Автономни нарушения	-0,17	-0,23	0,20	1,00	0,27
Дифузни болки	0,17	-0,33	0,03	0,27	1,00

Табл. 31. Коефициент на корелация между придружаващите клинични оплаквания при болни с ФМ, лекувани с trazodone (n=23).

Намаляването на интензивността на главоболието е свързано с положителна промяна във всички останали клинични симптоми. Автономните нарушения корелират отрицателно с умората ($p=0.45$) – подобрението на единия клиничен

признак води до влошаване на другия. Отрицателна е корелационната зависимост между автономните нарушения и нарушенията в съня ($p=0,3$), Дифузните болки не се подобряват от намаляване на нарушенията в съня (табл. 31).

От направения анализ в групата болни, лекувани с **trazodone**, се изяснява ролята на медикамента за положителното повлияването на връзката между главоболието, нарушенията в съня и дифузните болки. Този терапевтичен ефект е важен при лечението на ФМ.

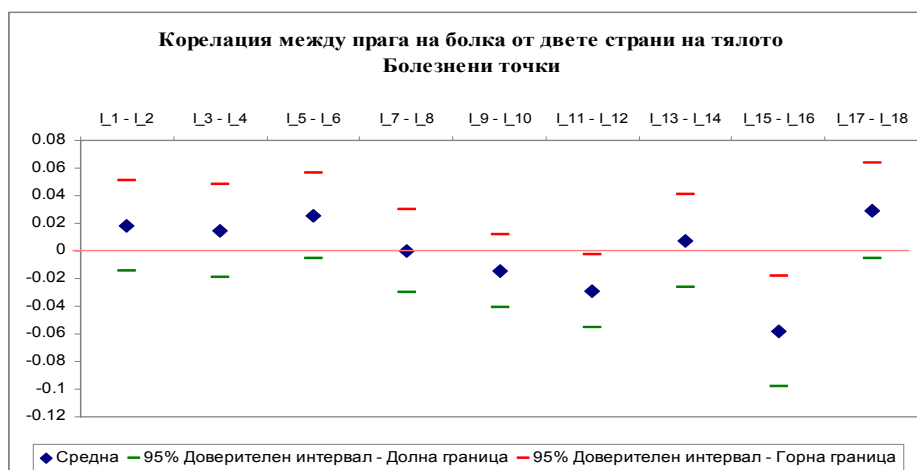
Обобщение: при болните с ФМ, лекувани с **mydocalm** и **pregabalin** се установява само положителна корелация между всички придружаващи клинични симптоми. Приложени при ФМ, тези лекарства повлияват положителното всички симптоми, свързани с болестта.

При болните, лекувани с **tizanidine** и **trazodone** се установяват и отрицателни корелации между описаните клинични прояви. Медикаментите повлияват в различна степен отделните клинични прояви.

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

5. 1. Корелационната зависимост между прага на болка от двете страни на тялото при всички лекувани болни.

За оценка на тази зависимост се използва Paired Samples Test. Средната стойност представлява разликата в прага на болката между 3 месец и първия ден в определената болезнена точка за всички пациенти от групата. Тази разлика има стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал. 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. 7).



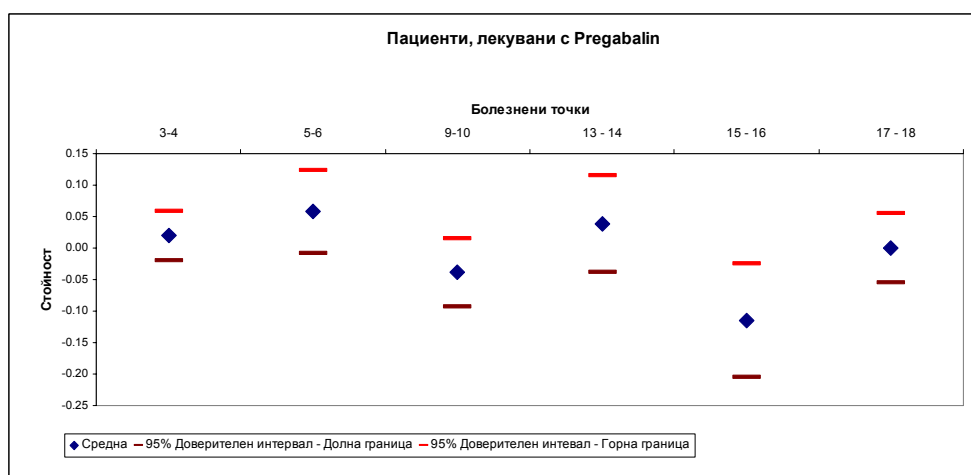
Граф. 7. Корелационната зависимост между прага на болка от двете страни на тялото при всички лекувани болни (n=97) ($p>0,05$).

5. 2. Група болни, лекувани с trazodone.

Не се установява статистически достоверна разлика в прага на болка от двете страни на тялото при болни, лекувани с trazodone ($p>0,05$).

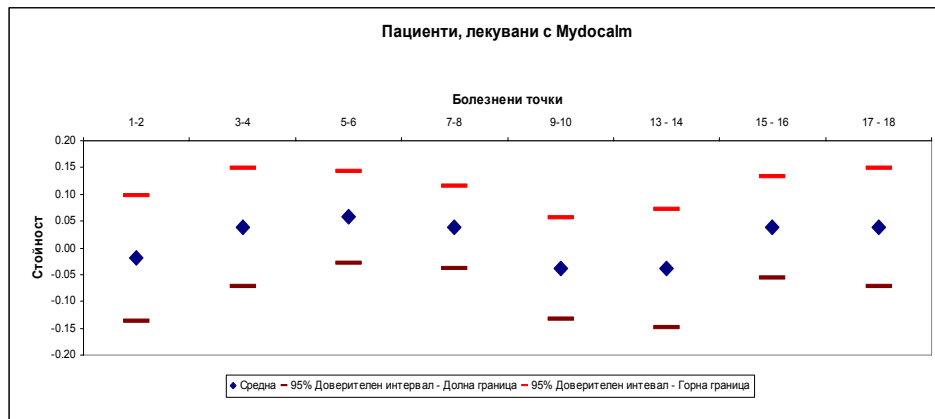
5. 3. Група болни, лекувани с pregabalin.

В групата болни, лекувани с pregabalin, статистически достоверна разлика се открива само в точката глутеус дясна страна/лява страна. Не се установява статистически достоверна разлика в прага на болка от двете страни на тялото в останалите болезнени точки (граф. 8).



Граф. 8. Разлика в прага на болката в болезнените точки от двете страни на тялото при болните, лекувани с pregabalin (n=26) ($p>0,05$).

5. 4. Група болни, лекувани с mydocalm.

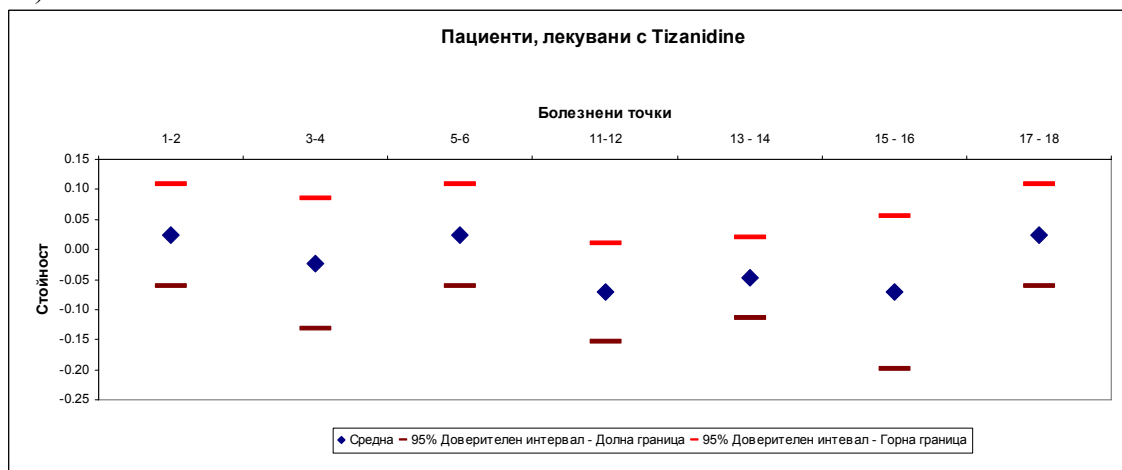


Граф. 9. Разлика в прага на болка в болезнените точки от двете страни на тялото при болните, лекувани с mydocalm (n=26) ($p>0,05$).

Не се установява статистически достоверна разлика между прага на болка от двете страни на тялото в болезнените точки при болните, лекувани с mydocalm (графика 9).

5. 5. Група болни, лекувани с tizanidine.

Не се установява статистически достоверна разлика в прага на болка от двете страни на тялото в болезнените точки при болните, лекувани с tizanidine (граф. 10).

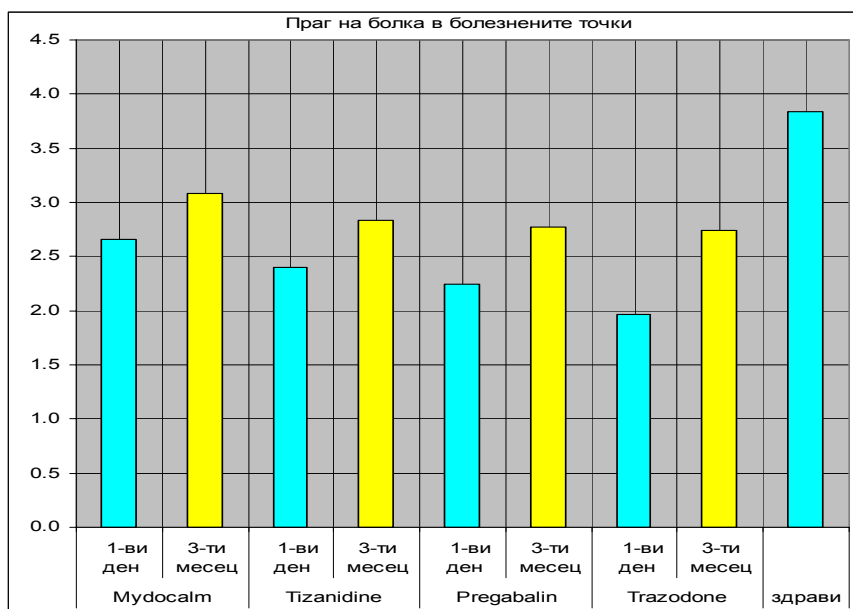


Граф. 10. Разлика в прага на болка в болезнените точки от двете страни на тялото при болните, лекувани с tizanidine (n=23) ($p>0,05$).

5. 6. Здрави лица.

В контролната група здрави не се установява статистически достоверна разлика в прага на болка от двете страни на тялото в болезнените точки (граф. 11).

14,3 %, $p=0,27$ (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение $2,4\pm 0,42$, мин. 1,62, макс. 3,2, след лечение $2,79\pm 0,47$, мин. 1,7, макс. 3,6) (граф. 12).



Граф. 12. Динамика на средната стойност на прага на болка в болезнените точки преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица (* $p<0,05$)

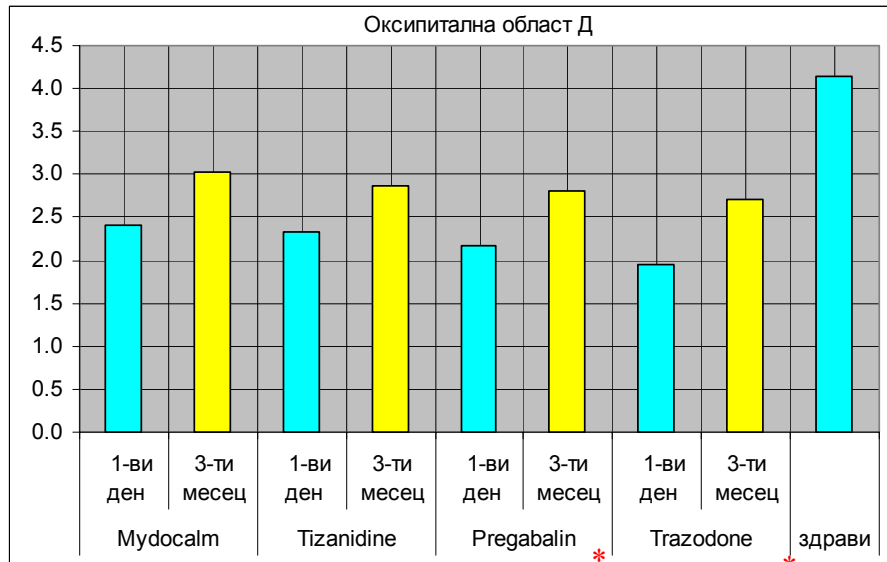
В контролната група здрави, средната стойност на прага на болка е висока $3,83 \text{ kg/cm}^2$. Статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности на прага на болка в контролната група, сравнена с всички терапевтични групи преди и след лечението; при болните лекувани с trazodone $p=0,000$.

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.

Обобщените резултати от измерването на прага на болка в болезнените точки, които търпят най-динамична промяна в хода на лечението с всички медикаменти са 7 - окципитална област Д+Л, шиен отдел Д, латерален епикондил Л, голям трохантер Д, глутеус Д+Л. При оценка на 3 от 11 болезнени точки, в които прагът на болка се променя най-динамично в хода на лечението с всички медикаменти, те

са окципитална област Л, голям трохантер Л и глутеус Д. В следващите графики е представена динамиката на прага на болка в тези болезнени точки.

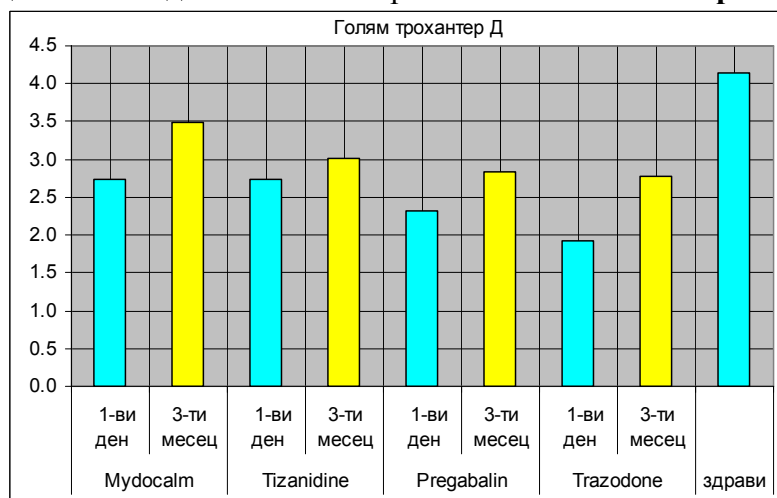
6. 1. Динамика на прага на болка в окципитална област Д



Граф. 13. Динамика на прага на болката в окципитална област Д при болните, сравнени със здравите (* $p < 0,05$)

Графика 13 показва, че достоверна разлика преди и след лечението, се наблюдава в терапевтичната група с pregabalin $p = 0,013$ и trazodone $p = 0,02$, групата здрави контроли и всички болни преди и след лечението.

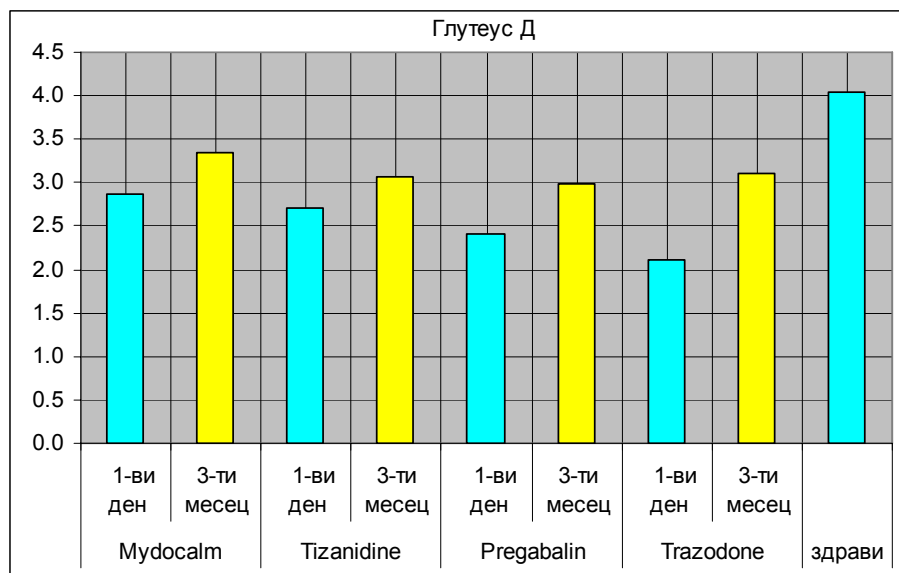
6. 2. Проследяването на динамиката на прага на болка в голям трохантер Д



Граф. 14. Динамика на прага на болката в голям трохантер Д при болните, сравнени със здравите (* $p < 0,05$)

Динамиката в голям грохантер Д показва, че разлика в стойностите преди и след лечението има в терапевтичната група с mydocalm $p=0,011$, pregabalin $p=0,011$, trazodone $p=0,001$, Статистически достоверна разлика се установява между прага на болка в групата здрави контроли и всички болни в началото и края на лечението (граф. 14).

6. 3. Проследяването на динамиката на прага на болка в глутеус Д показва, че прагът на болка се повишава най-много преди и след лечението в групите с pregabalin $p=0,063$ и trazodone $p=0,063$. Статистически достоверна е разликата между прага на болка при здравите контроли и всички болни преди и след лечението. Резултатите са представени са на графика 15.

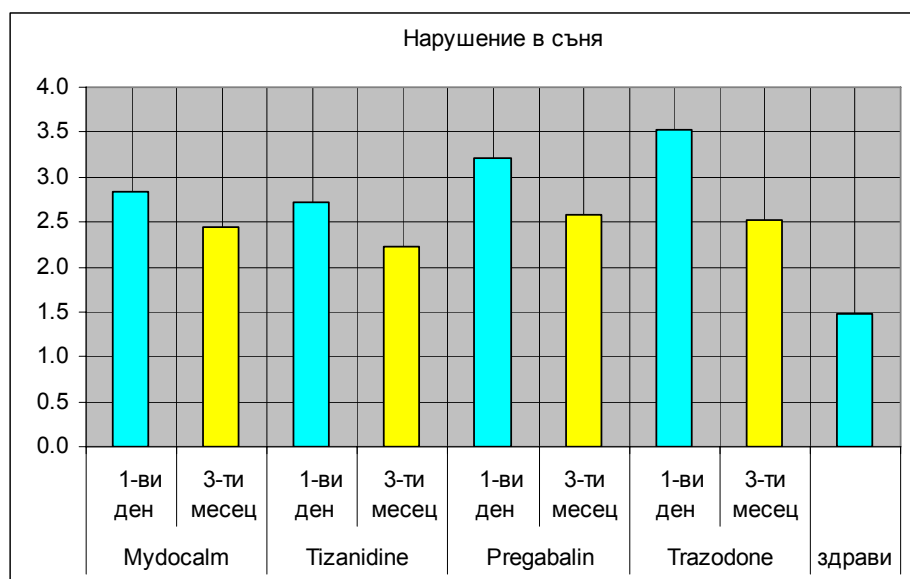


Граф. 15. Динамика на прага на болка в глутеус Д при болните, сравнени със здравите

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

7. 1. Резултати от динамика в съня.

На графика 16 са представени резултатите от положителната промяна в съня преди и след 3-месечен период на лечение в 4 терапевтични групи.



Граф. 16. Динамина на нарушенията в съня преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p>0,05$)

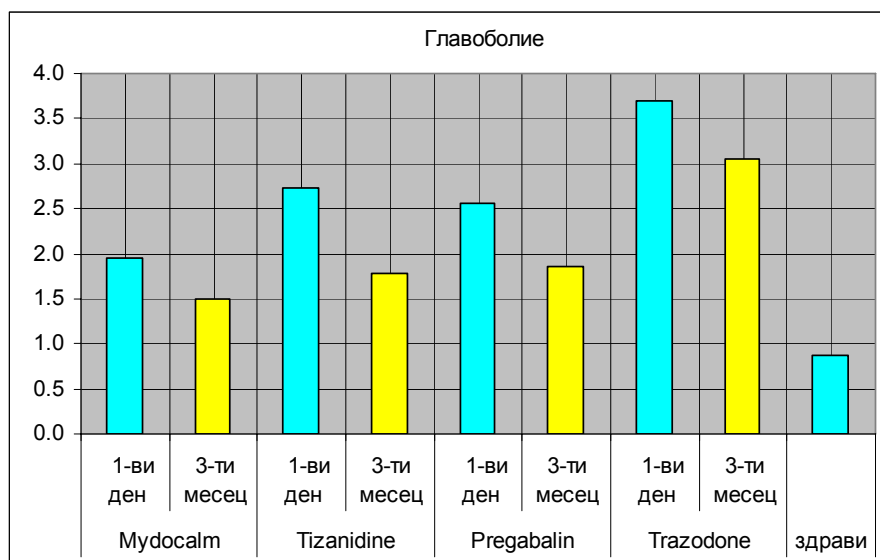
Най-чувствителна е положителната динамика на качеството на съня при болните, лекувани с trazodone – повишаване на качеството на съня с 1,03 точки, 27,8%, $p=0,07$ (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение $3,7\pm 0,9$, мин. 2, макс. 5, след лечение $2,61\pm 1,2$, мин. 0, макс. 4) ; pregabalin – с 0,78; 21%, $p=0,7$ (преди лечение $3,39\pm 1,13$, мин. 0, макс. 5, след лечение $2,61\pm 1,39$, мин. 0, макс. 5); mydocalm – повишаване на качеството на съня с 0,53; 16,9%, (преди лечение $3,13\pm 1,15$, мин. 0, макс. 5, след лечение $2,6\pm 0,94$, мин. 0, макс. 5); tizanidine – с 0,45, 15,2%, (преди лечение $2,95\pm 1,63$, мин. 0, макс. 5, след лечение $2,5\pm 1,43$, мин. 0, макс. 5). Статистически значима разлика се наблюдава в промяната на качеството на съня между здрави и всички болни преди и след лечението. В терапевтичните групи няма статистически достоверна разлика преди и след лечение. В контролната група здрави лица качеството на съня се изчислява със средна аритметична стойност 1,44, минимум 0 и максимум 4.

Ефективността на приложените медикаменти за повлияване на нарушенията в съня намалява в следния ред: trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine. Подреждането 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 17 са представени резултатите от динамиката на главоболието – намаляване на интензивността му след 3-месечен период на лечение в 4 терапевтични групи, сравнени с група здрави лица.



Граф. 17. Динамика на интензивността на главоболието преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ($p>0,05$)

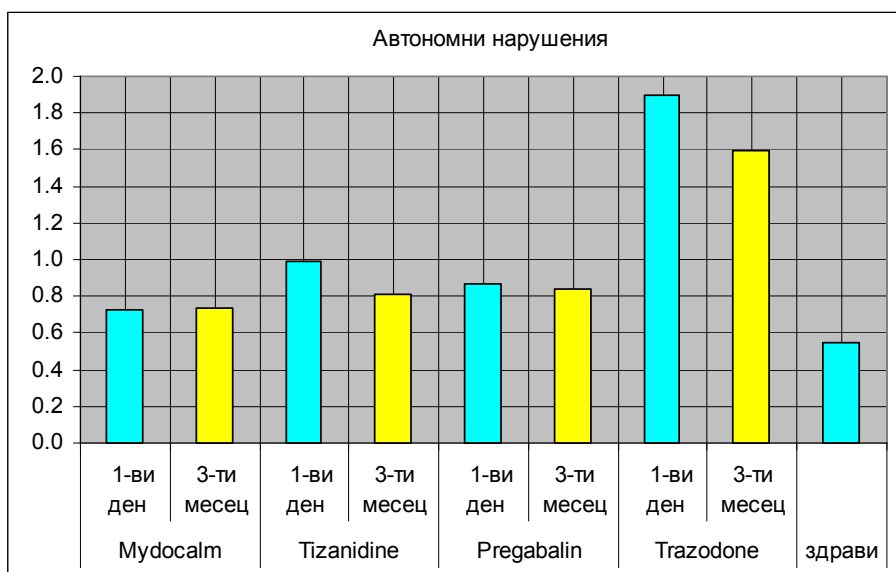
Най-добър е успехът от лечението в терапевтичната група с tizanidine – намаляването на интензивността на главоболието е с 1,01, 36%, $p>0,05$ (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение $2,81\pm 1,69$, мин. 0, макс. 5, след лечение $1,8\pm 1,64$, мин. 0, макс. 4); pregabalin – 0,8, 29,7 %, $p>0,05$ (преди лечение $2,69\pm 1,67$, мин. 0, макс. 5, след лечение $1,89\pm 1,53$, мин. 0, макс. 4); trazodone - 0,8, 21,9%, $p>0,05$ (преди лечение $3,64\pm 1,09$, мин. 0, макс. 5, след лечение $2,96\pm 0,93$, мин. 0, макс. 4); mydocalm - 0,44; 21,5 %, $p>0,05$ (преди лечение $2,04\pm 1,65$, мин. 0, макс. 4, след лечение $1,6\pm 1,43$, мин. 0, макс. 3).. Средната аритметична стойност на оценката за интензивността на главоболието в контролната група е 0,897, а в групите с болни достига до 3,636. Статистически достоверна разлика на симптома се наблюдава между здрави и всички болни

преди лечението, а в групата на mydocalm и след лечението. Следователно след лечението болните се доближават до групата на здравите.

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

7. 3. Резултати от динамиката на автономните нарушения.

На графика 18 са представени резултатите от динамиката на автономните нарушения преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица



Граф. 18. Динамика на автономните нарушения преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група ($p > 0,05$)

. Положителното повлияване в групите е както следва – при лекуваните с trazodone намаляват автономните промени с 0,30, 15,6%, (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение $1,92 \pm 0,96$, мин. 0, макс. 3, след лечение $1,62 \pm 0,94$, мин. 0, макс. 3); с pregabalin - с 0,18, 10,3% (преди лечение $1,75 \pm 1,22$, мин. 0, макс. 4, след лечение $1,57 \pm 1,13$, мин. 0, макс. 3,7); tizanidine -

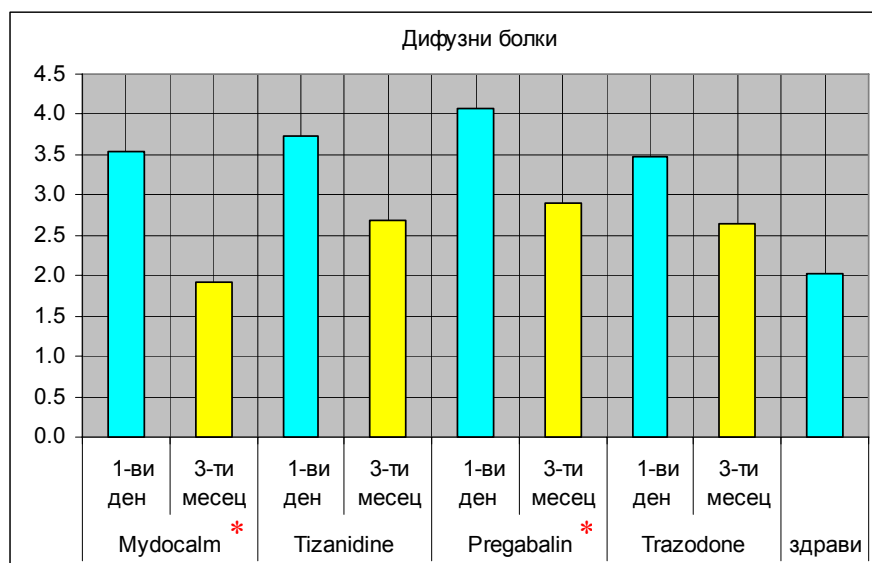
0,07, 4,3%, (преди лечение $1,62 \pm 1,15$, мин. 0, макс. 3,3, след лечение $1,55 \pm 1,28$, мин. 0, макс. 4); с mydocalm - непроменени.

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. Останалите медикаменти имат незначителен ефект върху автономните нарушения. В ревматологичната практика за лечение на автономните нарушения при ФМ може да се прибавят други лекарствени средства.

7. 4. Резултати от динамика на дифузните болки.

На графика 19 са представени резултатите от динамиката на дифузните болки преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави.



Граф. 19. Динамика на дифузните болки преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица (* $p < 0,05$)

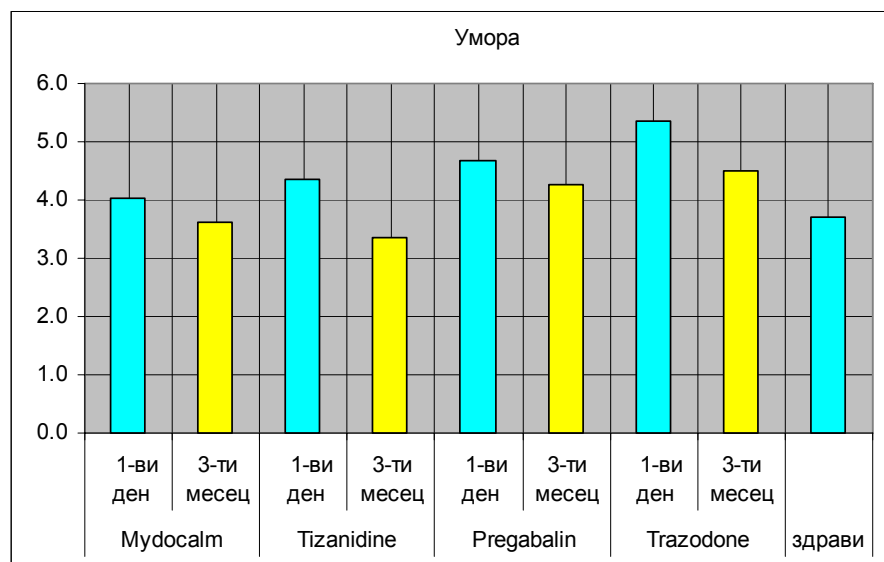
Отбелязва се намаляване на интензивността им в терапевтичната група с mydocalm с 1,25; 32%, $p = 0,014$ (преди лечение – средна аритметична стойност \pm стандартно отклонение $3,92 \pm 0,93$, мин. 2, макс. 5, след лечение $2,67 \pm 1,16$, мин. 0, макс. 5); терапевтичната група с pregabalin – с 1,12; 27%, $p = 0,0009$, (преди лечение $4,16 \pm 0,71$, мин. 2, макс. 5, след лечение $3,04 \pm 0,92$, мин.

1, макс. 5); в терапевтичната група 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); в терапевтичната група 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 болките 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.

С най-добър ефект в лечението 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 ежедневно работата с болните.

7. 5. Резултати от динамиката на умората.

На графика 20 се проследява динамиката на умората преди и след 3–месечен период на лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави.



Граф. 20. Динамика на умората преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ($p>0,05$).

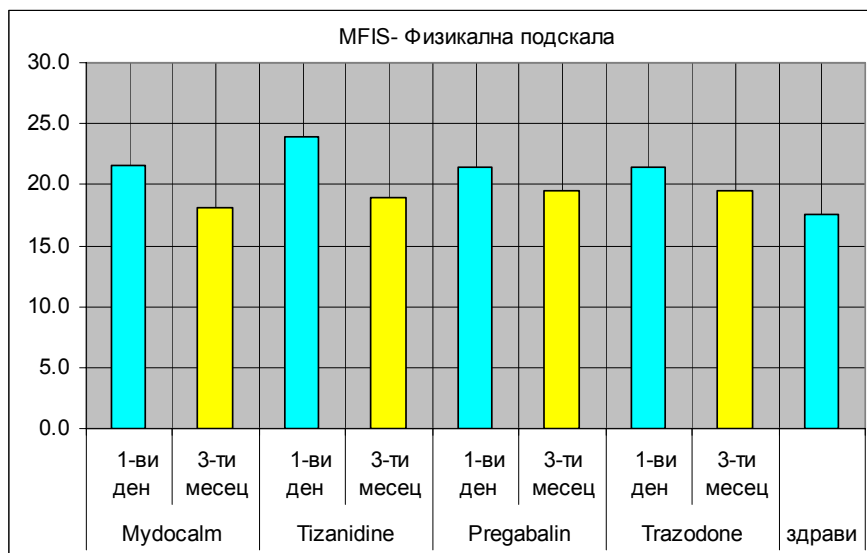
Повлияването на показателя умора при болните, лекувани с tizanidine е с 0,73, 16%, $p=0,19$ (преди лечение – средна аритметична стойност±стандартно отклонение $4,57\pm 1,65$, мин. 1, макс. 7, след лечение $3,84\pm 1,78$, мин. 1, макс. 6);

trazodone е с $0,85$, $15,7\%$, $p=0,047$ (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% , $p=0,34$ (преди лечение $4,63\pm 1,82$, мин. 1, макс. 7, след лечение $4,16\pm 1,71$, мин. 1, макс. 7); с mydocalm – $0,37$, 9% , $p=0,52$ (преди лечение $4,21\pm 1,87$, мин. 1, макс. 7, след лечение $3,87\pm 2,14$, мин. 1, макс. 6). Средната стойност на умората при здрави е $3,726$. По показателя умора няма статистически достоверна разлика в средните величини.

Приложени за подобряване на умората, медикаментите се подредат 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. Те са средство на избор при пациентите с ФМ с придружаваща умора в практическата работа.

5. 2. Резултати от динамиката на хроничната умора по MFIS.

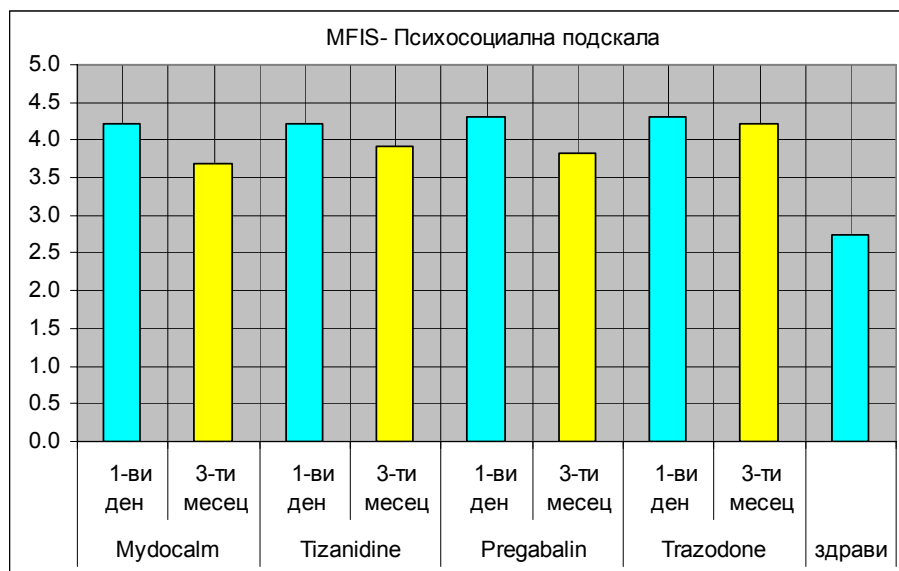
Динамиката на хроничната умора е изследвана чрез модифицирана скала за умора. Няма статистически достоверна разлика в ефекта на медикаментите върху хроничната умора. MFIS има три подскали. Първата подскала е физикалната (MFIS-физикална подскала) (граф. 21).



Граф. 21. Динамика на хроничната умора по MFIS – физикална подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p>0,05$).

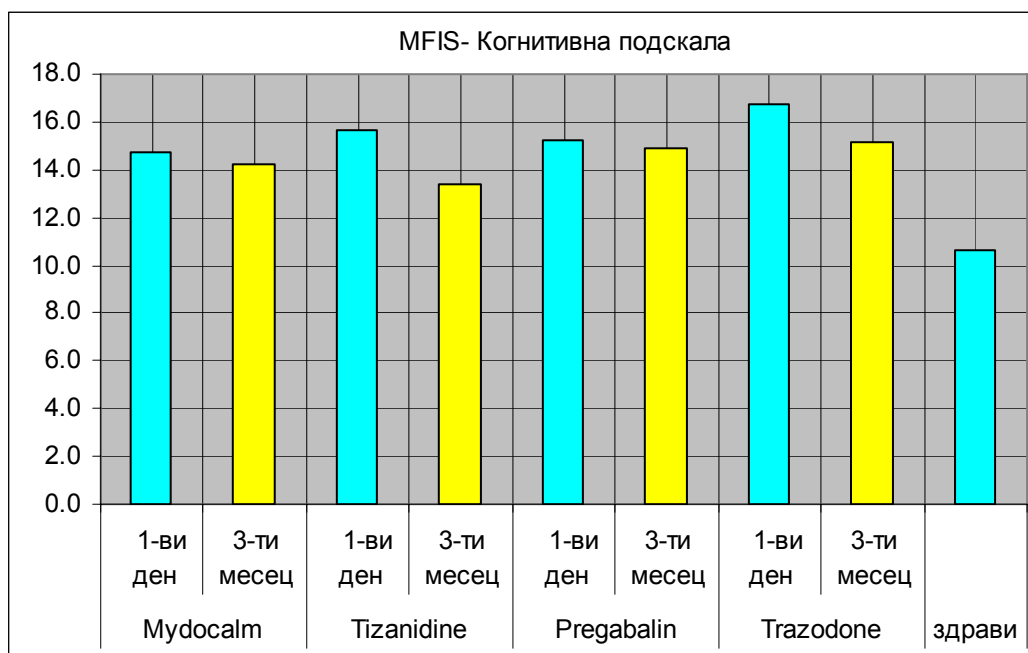
Тя показва резултатите от физическата активност и работоспособността на болния в ежедневието. Повлияването на умора по физикална подскала при болните, лекувани с Mydocalm намаляването на умората е с 3,45; 16,7%; $p>0,05$; с tizanidine е с 4,067; 16,2%, $p>0,05$; с trazodone е с 1,96, 9 %, $p>0,05$, в групата с pregabalin - с 2,52; 9 %; $p>0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 10,5. По показателя умора, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни, няма статистически достоверна разлика преди и след лечението в отделните групи по MFIS-физикална подскала (граф. 21).

Втората подскала е психосоциалната. Тя представя резултатите от възможностите за контакти и социална дейност на болния в обществото (MFIS-психосоциална подскала). Намаляването на умора по психосоциалната подскала при болните, лекувани с Mydocalm е с 0,54; 11%; $p>0,05$, в групата с pregabalin - с 0,43, 10%, $p>0,05$; с tizanidine - 0,32; 7,5%; $p>0,05$, с trazodone - 0,09, 2%, $p>0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 2,74. По показателя умора по психосоциална подскала, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни (граф. 22).



Граф. 22. Динамика на хроничната умора по MFIS – психосоциална подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p>0,05$)

Третата подскала е когнитивната. Тя представя резултатите от възможностите за когнитивни функции на болния (MFIS-когнитивна подскала). Повлияването на умората по когнитивната подскала при болните, лекувани с tizanidine е с 2,23; 13,7%, $p>0,05$, с trazodone - 1,52; 9,5%, $p>0,05$, с mydocalm – намаляването на умората е с 0,49; 3,5%, $p>0,05$, в групата с pregabalin - с 0,18, 1%, $p>0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 10,63. По показателя умора по когнитивна подскала, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни (граф. 23).



Граф. 23. Динамика на хроничната умора по MFIS – когнитивна подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p>0,05$)

8. Резултати от оценка процентното разпределение на различни клинични прояви при болните с ФМ.

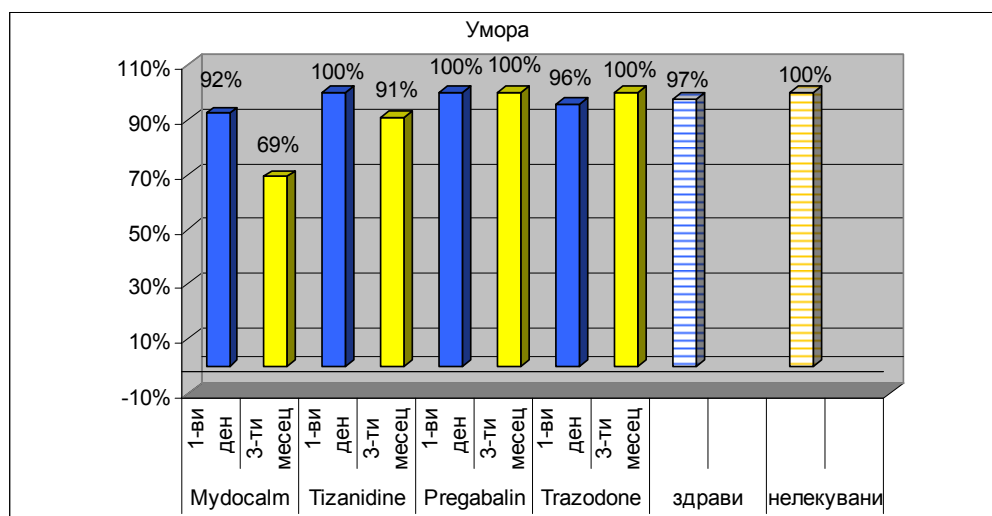
8. 1. Процентно разпределение на болните с умора.

Умората се повлиява най-трудно при болните с ФМ. Преди лечението 97,5% от всички болни (лекувани и нелекувани) са с умора. Прави впечатление, че само 3% от здравите нямат умора, останалите 97 % се оплакват от хронична умора.

В групата на болните лекувани с tizanidine и pregabaline всички болни в началото на лечението имат умора. След 3 месеца умората не се повлиява напълно

в групата болни, лекувани с pregabalin. В групата, лекувани с tizanidine, 9% от болните са без умора след лечението. В групата на болните, лекувани с mydocalm, преди лечението 82% са с умора, като тя намалява и след лечението още 13% от болните нямат умора. В групата на болните, лекувани с trazodone, се увеличава броят им след лечението, въпреки, че средната интензивност на умората намалява (представено е в предходните резултати).

Всички нелекувани болни съобщават за умора, но тя не е проследена във времето (граф. 24).



Граф. 24. Процентно разпределение на болните от всички групи и здравите с умора.

Направеният анализ показва, че българската популация – болни от ФМ и здрави страдат от хронична умора. Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на фибромиалгия са причини, водещи до придружаваща умора.

От получените резултати следва, че mydocalm е с най-добър ефект върху пълното отстраняване на умората, следван от tizanidine. Мускулните релаксанти чрез въздействие върху спастичността на мускулите оказват положително влияние върху умората. Тези факти са с практическа значимост.

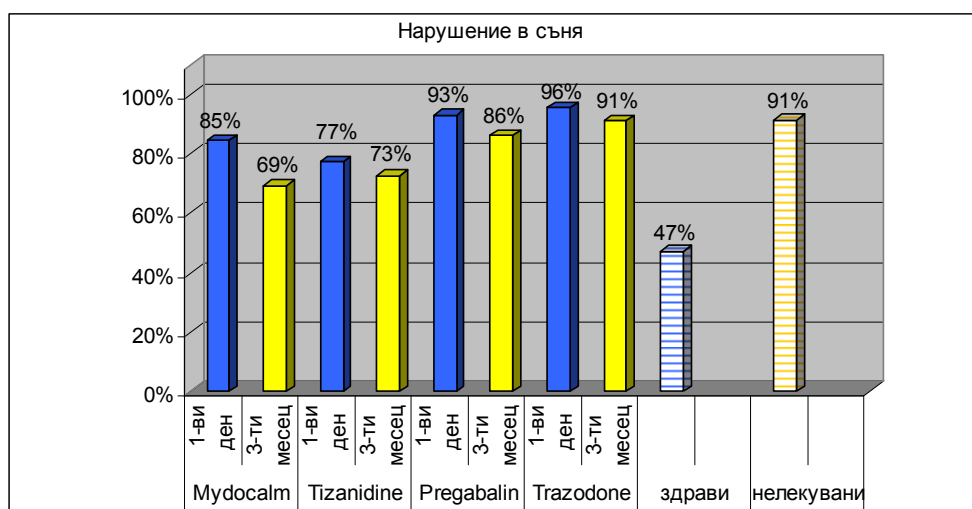
8. 2. Процентно съотношение на болните с нарушения в съня.

Преди лечението 88% от всички болни (лекувани и нелекувани) са с нарушения в съня. В контролната група здрави без нарушения в съня са 47% от участниците.

Преди започване на лечението с mydocalm, 85% от болните съобщават за наличие на нарушения в съня. Те изчезват при част от болните и в края на лечението 69% съобщават за наличие на нарушения в съня.

В групата болни, лекувани с tizanidine, болните в началото и края на лечението, които съобщават за нарушения в съня са съответно са 77% и 73%, при лекуваните с pregabalin са 93% и 86%, при лекуваните с trazodone са 96% и 91%.

При 91% от нелекуваните болни се регистрират нарушения в съня. Представените резултати показват, че нарушенията в съня се повлияват напълно при малка част от болните – най-много от лечението с mydocalm и най-малко от лечението с trazodone (граф. 25).



Граф. 25. Процентно разпределение на болните и здравите с нарушения в съня

Направеният анализ показва, че половината от здравите имат нарушения в съня. След лечението с mydocalm, 16% от болните имат пълно възстановяване на спокойния сън. Останалите медикаменти са по-малко ефективни, но с индивидуален ефект. При изписването на подходящ медикамент за лечение, трябва да се вземат в съображение и резултатите от ефекта върху останалите клинични прояви.

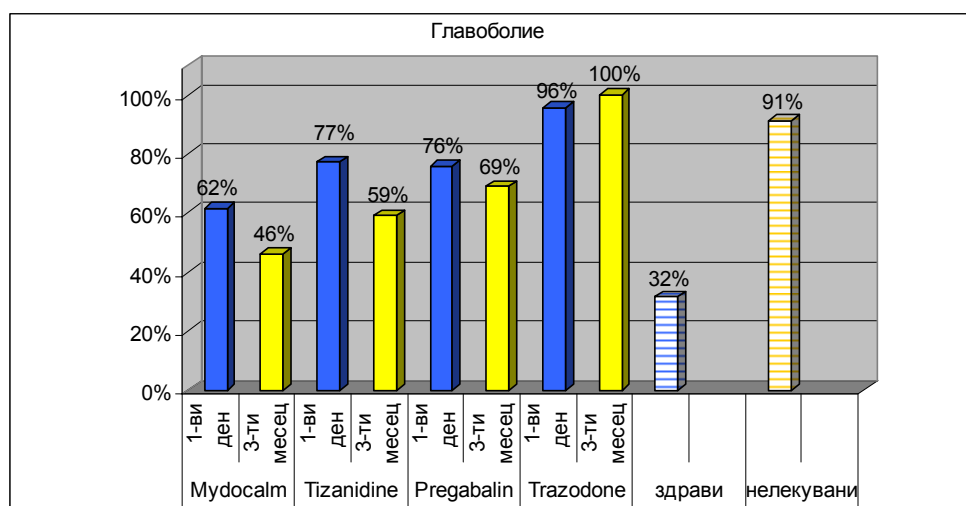
8. 3. Процентно разпределение на болните главоболие.

Преди лечението 80,4% от болните (лекувани и нелекувани) са с главоболие. В контролната група здрави без главоболие са 68% от участниците. Преди започване на лечението с mydocalm, 62% от болните съобщават за наличие на главоболие. Те изчезват при част от болните и в края на лечението 46% съобщават за наличие главоболие.

В групата болни, лекувани с tizanidine, болните в началото и края на лечението, които съобщават за главоболие, са съответно са 77% и 59%, при лекуваните с pregabalin са 76% и 69%. При лекуваните с trazodone с главоболие в началото са 96%, след приключване на лечението всички болни съобщават за главоболие.

При 91% от нелекуваните болни се установява главоболие.

От представените резултати се вижда различното разпределение на болните с и без главоболие в терапевтичните групи. Най-малко болни без главоболие, са разпределени за лечение с mydocalm, най-много - в групата с trazodone. То изчезва напълно при 18% от болните, лекувани с tizanidine и при 16% от болните след лечение с mydocalm (граф. 26).



Граф. 26. Процентно разпределение на болните и здравите с главоболие

За практическата работа с болните с ФМ е важно, че мускулните релаксанти са с добър ефект върху придружаващото главоболие.

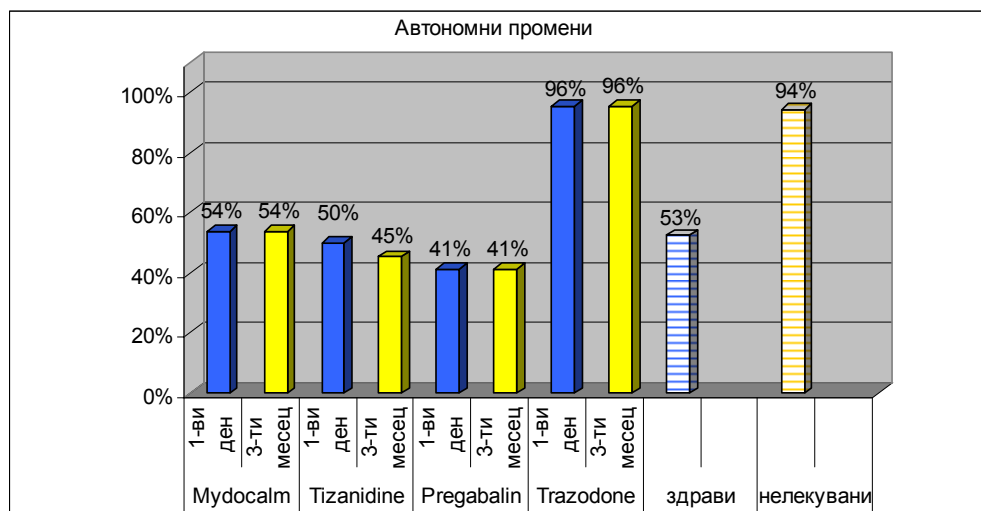
8. 4. Процентно разпределение на болните с автономни нарушения.

В контролната група без автономни нарушения са 47% от участниците.

Преди започване на лечението с mydocalm, 54% от болните съобщават за наличие на автономни нарушения. Те не се променят след провеждане на лечението с mydocalm. В групата болни, лекувани с tizanidine, болните в началото и края на лечението, които съобщават за автономни нарушения са съответно са 50% и 45%, при лекуваните с pregabalin са 41% преди и след лечението. При лекуваните с trazodone са 96% преди и след лечението.

При 94% от нелекуваните болни се установяват автономни нарушения. Представените резултати показват, че броят на болните, които съобщават за автономни нарушения, не се променя от лечението с pregabalin, mydocalm и trazodone.

Само с 5% намалява броя на болните, при които автономни нарушения са повлияни от tizanidine (граф. 27).



Граф. 27. Процентно разпределение на болните с автономни нарушения

От представените резултати се вижда различното разпределение на болните с и без автономни нарушения в терапевтичните групи. Най-малко болни без наличие на сиптома, са разпределени за лечение с pregabalin, най-много - в групата с trazodone.

Автономните нарушения присъстват като оплакване след лечението в 3 вида лекарства, като предишни анализи показват намаляване на интензивността им. Използваните медикаменти слабо въздействат върху

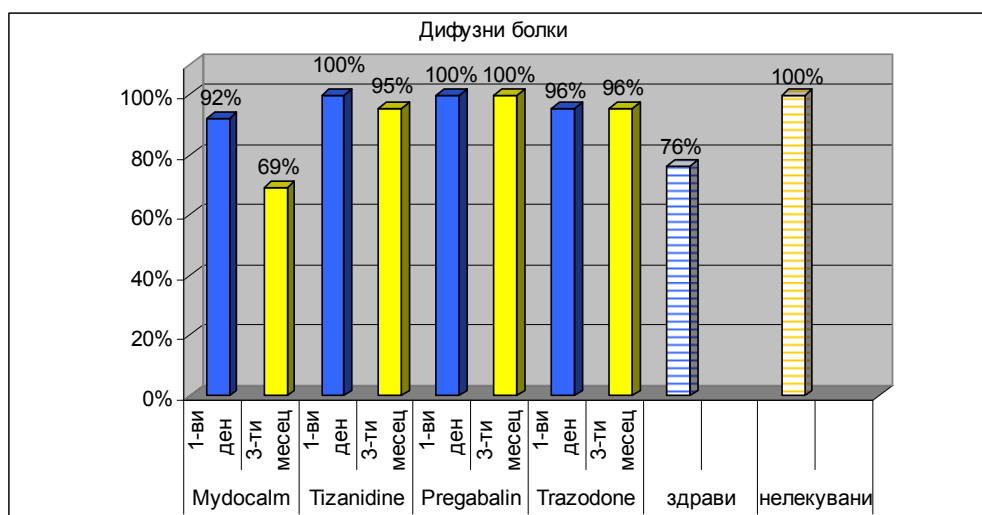
автономните нарушения. В практиката, когато те са изразени, е необходимо да се добавят други медикаменти с по-висока ефективност.

8. 5. Процентно разпределение на болните с дифузни болки.

Преди започване на лечение 97,6% от всички болни са с дифузни болки. В контролната група здрави без дифузни болки са 24 % от участниците

Преди започване на лечението с mydocalm, 92,% от болните съобщават за наличие на хронични болки. След провеждане на лечението с mydocalm, 69% от болните са без болки. В групата болни, лекувани с tizanidine, 100% болните в началото и 95% от болните в края на лечението, съобщават за дифузни болки. Всички болни в групата, лекувани с pregabalin, имат дифузни болки. 96% от лекуваните с trazodone са с болки преди и след приключване на лечението.

При всички нелекувани болни се установяват дифузни болки (граф. 28).



Граф. 28. Процентно разпределение на болните и здравите с дифузни болки

Представените резултати показват, че броят на болните, които съобщават за болки, не се променя от лечението с pregabalin и trazodone. С 13% се променя броят на пациентите без болки след провеждане на лечението с mydocalm. Само с 5% намалява броят на болните, при които болките са повлияни от tizanidine.

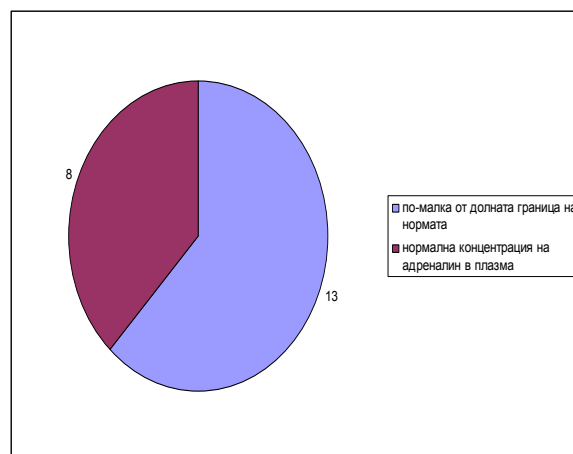
От получените резултати е ясно, че хроничните дифузни болки персистират дори и след проведеното лечение. Те изчезват напълно общо при 18% от болните, лекувани с миорелаксанти. Тези заключения потвърждават, че

лечението при ФМ трябва да е продължително. Част от симптомите могат да изчезнат напълно, когато се приложи индивидуален подход.

9. Резултати от изследване на концентрацията на Epstein Barr-virus в серум и на невромедиатори серотонин, адреналин и норадреналин в плазмата на болни с фибромиалгия.

Изследвани са 21 болни с фибромиалгия. При **всички** болни концентрацията на Epstein Barr-virus (EBV) IgM в серума е отрицателна, но всички болни са положителни за EBV IgG. Така се оформи само една група пациенти. В тази група преобладават пациентите с много висок титър за EBV – 16(76%) от тях титърът на EBV IgG е от 5 до 10 пъти над нормата. Останалите 5(14%) болни са с титър от 2 до 4 пъти над нормата. Поради липса на контролна група за изследване на EBV, са необходими допълнителни проучвания за мястото му в патогенезата на ФМ и връзката с клиничните оплаквания.

При 13(62%) от болните с ФМ и висок титър на EBV IgG (65%) се установява ниска концентрация (под нормата) на адреналин. Само при 8 болни концентрацията на норадреналин в плазмата е под нормата (граф. 29).

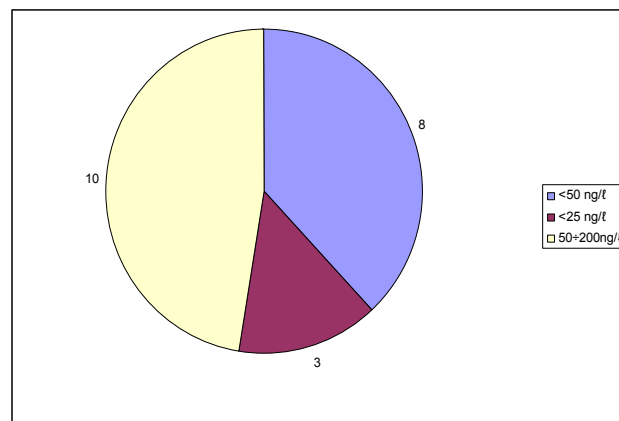


Граф. 29. Концентрация на адреналин в плазмата на болни с фибромиалгия.

През 1989 г, Russel I. J. пояснява, че е повишена експресията на норадреналин, адреналин при пациенти с ФМ. Повишените нива на норадреналин при ФМ са свързани с тревожност и повишена болезненост, но не с депресия (134).

Тези резултати се различават от проучването в българската популация. От изследването на нашите болни се установяват нормални стойности на норадреналин и дори при 6/21 (28,6%) от болните – понижена концентрация на норадреналин в плазмата. Може да се обобщи, че при тези болни друг е водещият патофизиологичен механизъм за развитието на алодиния и хипералгезия. Поради липса на контролна група, изследвани за невромедиатори, допълнителни проучвания могат да дадат по-ясен отговор за патофизиологичните механизми на ФМ.

При изследване на концентрацията на серотонин в плазмата при болните (граф. 30) се установяват ниски концентрации (до 50 ng/l) при 8 болни, а под нормалната граница е плазмената концентрация на серотонин при 3 болни, т.е. общо с ниски плазмени концентрации на серотонин са 11/21 (52,4%) болни.



Граф. 30. Концентрация на серотонин в плазмата на болни с фибромиалгия.

С нормални стойности на серотонин в плазмата са половината от изследваните болни. Тези факти потвърждават наличието на различни патофизиологични механизми за генериране на ФМ.

9. 1. Резултати от корелационна зависимост на клиничните прояви на ФМ с концентрациите на EBV IgG, серотонин, адреналин и норадреналин в плазмата на болни с фибромиалгия.

Резултатите са представени на табл. 32. Установява се отрицателна корелационна зависимост между прага на болка и концентрацията на EBV IgG в

серума на болните с ФМ. По-нисък праг на болка се регистрира при болни с висока концентрацията на EBV IgG в серума. Тази корелационна зависимост е несигнификантна ($p=0,65$).

Слабо положителна е корелационната зависимост между прага на болката и концентрацията на адреналин ($r=0,15$) и норадреналин ($r=0,13$) в плазмата на болни с ФМ. Пациентите с по-висок праг на болка имат по-високи концентрации на адреналин и норадреналин в плазмата и обратно. Тази връзка е с несигнификантна значимост.

Корелационни коефициенти*	Праг на болка	Степен на умора	Главоболне	Автономни промени
Концентрацията на EBV IgG	-0,11	-0,14	0,19	-0,46*
Концентрацията на норадреналин	0,15	-0,43	-0,58*	-0,29
Концентрацията на адреналин	0,13	-0,19	-0,27	-0,51*
Концентрацията на серотонин	-0,05	-0,01	0,005	0,07

Табл. 32. Степен на корелация на клиничните прояви на ФМ с концентрациите на EBV IgG, серотонин, адреналин и норадреналин в плазмата на болните (* $p<0,05$).

Получените данните от нашите изследвания за връзката на концентрациите на адреналин и норадреналин в плазмата при болни с ФМ са противоположни на намерените в световната литература (Russel I. J.). Следователно, необходимо е в практическата работа да се търсят всички етиологични фактори и патофизиологични пътища за развитие на ФМ, без да се разчита изцяло на данните от лабораторните изследвания.

Зависимостта между прага на болка и концентрацията на серотонин в плазмата на болните е отрицателна – болните с по-нисък праг на болка имат по-високи концентрации на серотонин в плазмата ($r=-0,05$). Тази зависимост е несигнификантна ($p=0,83$).

Получените резултати от отношението на серотонин/праг на болка също са противоположни на данните от световната литература. В нея се цитира, че при болните с ФМ се установява понижена концентрация на серотонин в плазмата. Следователно анамнезата с извеждането на етиологичните фактори и клиничният

преглед са съществено важни за поставяне на диагнозата. Лабораторните изследвания са само помощни.

Отрицателна корелационна зависимост се установява между степента на умората и концентрациите на серотонин ($r=-0,01$), адреналин ($r=-0,19$) и норадреналин ($r=-0,43$) в плазмата на болните с ФМ. Пациентите с по-изразена умора имат по-ниски концентрации на изследваните невромедиатори в плазмата. Тези зависимости са несигнификантни.

Установява се отрицателна корелационна зависимост между главоболието и концентрациите на адреналин ($r=-0,27$) и норадреналин ($r=-0,58$) в плазмата на болните с ФМ. По-силното главоболие при пациентите е свързано с ниски концентрации на норадреналин и адреналин. Зависимостта е сигнификантна между главоболието и концентрацията на норадреналин ($p=0,0068$).

Слабо изразена е корелационната зависимост между главоболието и концентрацията на серотонин в плазмата на болните с ФМ ($r=0,005$).

Подобна отрицателна корелационна зависимост се установява между автономните промени и концентрацията на адреналин ($r=-0,51$) и норадреналин ($r=-0,29$) в плазмата. Зависимостта между автономните промени и концентрацията на адреналин в плазмата на болните с ФМ е сигнификантна ($p=0,022$).

Резултатите дават основание в практиката да препоръчваме изследване на невромедиаторите, ако искаме да оценим връзката на получените лабораторни стойности с интензивността на придружаващите клинични симптоми – умора, главоболие, автономни промени. След провеждане на лечението, оценяването на връзката на контролното изследване на невромедиаторите с клиничните симптоми, може да даде информация за тяхното подобрене.

Установява се отрицателна зависимост между концентрацията на EBV IgG в серума на болните с ФМ и умората – по-високи концентрации има при болни с по-силна умора ($r=-0,14$). Тази зависимост е несигнификантна ($p=0,55$). Подобна е зависимостта между концентрацията на EBV IgG в серума и останалите клинични оплаквания.

Постигнатите резултати показват, че високата концентрация на EBV IgG в серума на болните с ФМ е свързана с интензивността на болката и придружаващите клинични оплаквания. По този начин се потвърждават фактите, че ФМ е свързана с имунния отговор към определени инфекциозни причинители (EBV, CMV). Ако индивидът притежава възможности за понижаване на титъра на антителата, най-вероятно ще се подобрят клиничните оплаквания при ФМ.

10. Резултати от изследването на рефлексни – тригемино-фациален (мигателен), тригемино-цервикален и тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен), при част от болните с ФМ.

10. 1. Резултати от изследването на тригемино-фациален (мигателен) рефлекс:

Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 33.

	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. 33. Неврофизиологични параметри на мигателния рефлекс – изследване на конвенционални параметри (* $p < 0,05$ в сравнение с контролна група).

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.

10. 2. Резултати от изследването тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) рефлекс.

Неврофизиологичните данни са представени в таблица 34. При десностранна стимулация на *comissura labialis* се предизвиква двустранен отговор при всички здрави контроли. При пациентите с ФМ е удължено латентното време на ES1 двустранно, ES2 се получава със скъсена продължителност (или е редуцирана) двустранно.

Групи	Страна с болка			
	ES1		ES2	
	латентно време (ms)	продължителност (ms)	латенция (ms)	Продължителност (ms)
Контролна група	11,83	19,43	47,79	32,88
SD	3,30	2,74	10,04	8,73
Фибромиалгия	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. 34. Неврофизиологични данни за масетерен-инхибиторен рефлекс (* $p < 0,05$ в сравнение с контролна група).

10. 3. Резултати от изследването тригемино-цервикален рефлекс.

При групата пациенти с фибромиалгия, 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.

11. Определяне на специфичност и сензитивност на диагнозата фибромиалгия.

Осъществява се чрез непараметричен анализ. В анализа са включени всички индивиди - болни и здрави. Анализът е извършен, като се използват резултатите от измерването на прага на болка преди и след лечението при болните и единичното измерване при здрави 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 kg/cm^2 ,
- специфичност (1 – специфичност) - показва процента на реално здравите, които се диагностицират като болни при стойност по-малка или равна на 4 kg/cm^2 .

В табл. 34, е показан пример от нашите резултати. Представено е измерване на праг на болка, равен на 4 kg/cm^2 , който се приема за нормален (табл. 35).

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

Табл. 35. Оценка на сензитивност и специфичност на прага на болка.

Първата стойност показва, че за праг на болка до $4,06 \text{ kg/cm}^2$, 100% (всички болни) ще бъдат коректно диагностицирани като болни. За втората стойност 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 до $4,06 \text{ kg/cm}^2$ (от нула до 4,06), около 21% от всички здрави пациенти ще бъдат некоректно диагностицирани като болни. Втората стойност за специфичност (1-специфичност) показва, че ако се възприеме праг на

болка до 3,97 (от нула до 3,36), то около 23% от всички здрави ще бъдат некоректно диагностицирани като болни.

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

Положителната предиктивна стойност (ППС), която показва колко от болните са класифицирани според критериите на ACR 1990 правилно е 86%. За отделните измерени болезнени точки ППС е в границите 84-89%. Тя показва висок процент на диагностичната стойност на посочените критерии в ежедневната практика.

Нека разгледаме друг пример от получените резултати (те са равни на броя на измерения праг на болка за всяка точка за всички индивиди) (табл. 36).

Праг на болка	Сензитивност	Специфичност
3,34	0,93	0,026
3,36	0,93	0,051

Табл. 36. Оценка на сензитивност и специфичност на прага на болка.

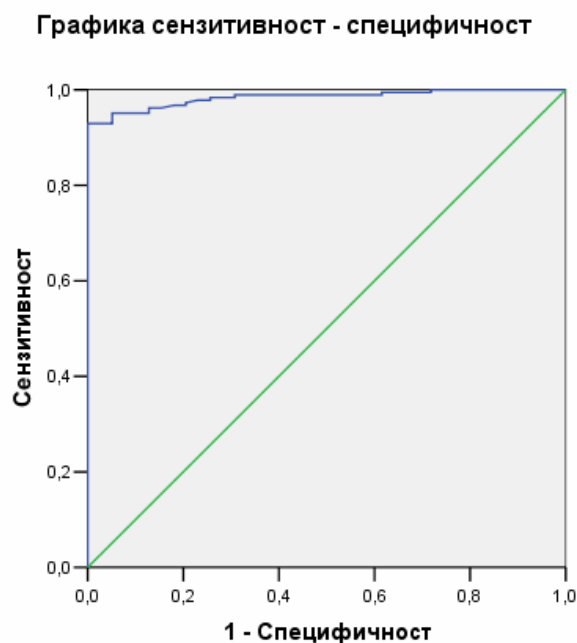
Първата стойност за сензитивност е 0,93. Тя показва, че за стойности на праг на болка 0 до $3,34 \text{ kg/cm}^2$, около 93% от всички болни ще бъдат коректно диагностицирани като болни. Втората стойност за сензитивност е с аналогични резултати, т.е, ако се увеличи прагът на болка до 3,36, то процентът на коректно диагностицирани болни ще се запази – 93%.

Първата стойност за специфичност ($1 - \text{специфичност}$) е 0,026. Тя показва че за стойности на праг на болка от нула до 3,34, около 2,6% от всички здрави пациенти ще бъдат некоректно диагностицирани като болни. Втората стойност за специфичност ($1 - \text{специфичност}$) показва, че ако се възприеме праг на болка от нула до 3,36, то около 5% от всички здрави ще бъдат некоректно диагностицирани като болни.

Интерес за клиничната практика представлява повишаването на сензитивността и понижаването на специфичността ($1 - \text{специфичността}$). Като максимални стойности на специфичност ($1 - \text{специфичността}$), може да се възприемат стойности около 10%, т. е. в този случай 10% от здравите ще бъдат диагностицирани като

болни. Съответно приемливи стойности за сензитивността са около и над 95%, т. е. при тези стойности 95% от болните пациенти ще бъдат диагностицирани като такива. В този случай има риск от максимално 5% болни, диагностицирани неправилно като здрави.

Като се използват резултатите от проведения анализ може да се възприеме стойност за праг на болка от $3,5 \text{ kg/cm}^2$, удобно за работа. При тази стойност се установява сензитивност около 96% и специфичност (1-специфичност). Около 87%. Постигнатите по-горе проценти показват много добра сила на диагностициране въз основа на резултатите от измерване на праг на болка при всички индивиди. Тези резултати се представени на графика 31. Графиката представлява ROC крива за измерения праг на болка, спрямо стандартно възприетия праг на болка от 4 kg/cm^2 . 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. 31. ROC крива на измерения праг на болка спрямо възприетия от ACR 1990 за отношението сензитивност – специфичност с площ под кривата (AUC) и 95% интервал на доверителност (AUC=0,984; 95%CI:0,971-0,997)

12. 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 или процентно участие при поставянето на диагнозата. Най-голямо е участието на прага на болка при поставянето на диагнозата. Следват хроничните дифузни болки и нарушения в съня – 3 пъти по-слабо влияние върху поставянето на диагнозата; главоболие и автономните нарушения – имат 4 пъти по-слабо влияние при поставянето на диагнозата. Хроничната умора има 5-6 пъти по-слабо влияние върху поставянето на диагнозата. Ако разпределим процентното съотношение на участието на отделните клинични оплаквания при поставянето на диагнозата, получено чрез дискриминантен анализ, можем да получим комплексна оценка (скор, математически модел) на всички симптоми при ФМ.

Всеки един от придружаващите клинични 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 – автономни нарушения,

V - дифузни болки,

VI – хронична умора, оценена по FSS,

VII – умора, оценена по MFIS.

Пациентите се класифицират като болни при резултат (Y) по-малък от 0,9 – резултатът може да е и отрицателно число. 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 процент на коректната класификация на пациентите 90%, моделът е статистически значим.

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

13. 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.

13. 2. Провеждане на обучение на болния на базата на направена оценка на водещите симптоми, тяхната сила.

13. 3. Лечение

13. 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 или mydocalm, комбинирани допълнително с вазодилататор;

13. 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;

13. 3. 3. при недостатъчен или липса на терапевтичен ефект след 3 месеца се препоръчва комбинирано лечение:

- trazodone+ mydocalm,

- trazodone+ tizanidine,

- pregabalin+ mydocalm,

- pregabalin+ tizanidine;

13. 3. 4. към всички медикаментозни средства може да се добави немедикаментозно лечение.

13. 3. 5. провеждане на разговори и психотерапия с болните с ФМ.

VIII. ОБСЪЖДАНЕ:

Прегледът на научната литература показва, че клиничните разработки разглеждат основно патогенетичните механизми на развитие на ФМ (2,129,12,134,104,112,96) и лечението на клиничните прояви на ФМ (3,4,18,31,77, 44,45,148,20). Клиничната картина на ФМ е резултат от сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация, които водят до хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм) (4). Пониженият праг на болка в болезнените (миофасциални, тригерни) точки е основната клинична характеристика на ФМ.

Резултатите от демографското изследване на нашите болни не се различават от тези на здравите контроли, преобладават болни жени – 86; 88,5%, в сравнение с мъжете – 11 (11,5%). Според Wolfe F. и сътрудници при анализиране на болните с ФМ при изграждане на критериите на ACR 1990, средната възраст е $49,1 \pm 12,83$ години, 88,7% жени, сравнени със здрави на средна възраст $48 \pm 11,98$ години, 87,9% жени (166). В международни наблюдения се цитират подобни данни за отношението на женски спрямо мъжки пол при ФМ (67,45,18). Проучване на Silverman, S. (141) върху 129 болни с ФМ, показва, че жените са 89,1% на средна възраст $49,4 \pm 11,0$ години. Според нашите резултати средната възраст на болните с ФМ е $48,4 \pm 12,1$. Диагнозата е поставена според критериите на ACR от 1990 г. От ФМ в последните 2 години са се разболели 81,4%, повече от 10 години с оплаквания от ФМ са 26,4% от пациентите (141). Според нашите резултати, давността на ФМ при болните е от 1 до 44 години. Няма намерени данни от проследяване на болни с ФМ след приключване на рандомизирани клинични и терапевтични наблюдения.

Средната продължителност на ФМ при нашите болни е $6,5 \pm 7,2$ години. В дисертация на Knipping A., са проследени 45 (90%) жени и 5 мъже на средна възраст 42,6 години (101). В клинично наблюдение на Chardran A. от 2012 г, средната възраст на пациентите е между 45,3 и 48,7 години за трите групи, като жените са между 90,5 и 95,5% в отделните групи (47). По-голяма част от болните работят. Времето на първите прояви на ФМ е от 10,1 до 10,8 години, а диагнозата е поставена 3 години по-късно. От анализа на демографските резултати в

проучване на Demirbag C. се установява, че 45,1% от пациентите са на възраст между 33 и 45 години; 92,2% са жени; 49% са с начално образование и 80,4% са с домакини или работа в къщи (54). В контролната група нелекувани болни с ФМ 52,9% са на възраст от 33 до 45 години, 92,2% са жени; 37,3% са с основно образование; 78,4% са домакини (54).

В литературата и клиничните наблюдения се посочват рисковите фактори за развитие на ФМ – средна възраст, женски пол, ниски доходи и нискостепенно образование (168). Според нашите резултати са засегнати предимно жени - 85,6%, но се различават по образование. Нашите болни с ФМ са преобладаващо със средно образование – 62,5%, а в цитираните статии са предимно с основно образование.

Интерес представляват фактите от нашата разработка, свързани с причините за възникване на ФМ и обхващане на повече болни със средно образование. Нашите болни със средно образование са 60 (62,5%), с основно – 3 (3%), с полувисше – 11 (11,5%), с висше – 22 (23%). Тези факти съвпадат с други намерени източници (74,160). В нашата работа, водеща причина за развитие на ФМ – общо за всички болни са психическите фактори – дискомфорт и психическо натоварване 51 (53,12%), последвано от физическо натоварване 35 (36,46%) и липса на работа 11 (11,46%). Проучване на Baumgartner E., показва, че прагът на болка при лекувани пациенти се повишава само с 18% при продължително 6-годишно наблюдение (24). Според нашите резултати средният праг на болка се повишава след 3-месечно лечение с различни медикаменти между 14,3% и 26,8%. Друго клинично наблюдение, мултицентрово, проведено в Англия, Швеция и Германия през 2008 г, съобщава за участие на 157 жени с ФМ, между 25 и 55 години, средна възраст 44 години. Авторите описват хронична дифузна болка с интензивност между 40 и 100 mm по визуална аналогова скала (VAS). Болните с ФМ са сравнени с контролна група от 16 здрави жени между 24 и 48 години, на средна възраст 33 г. Измерването на прага на болка е извършено с долориметър в kg/cm^2 за поставяне на диагноза. Резултатите са оценени според силата на болката по VAS като тежка и средно-тежка ФМ, но не е правен анализ на болезнените точки. Оценката на прага на болката в нашата разработка е точна и подробна. Извършено е измерване

на прага на болка във всяка болезнена точка, на всички болни преди и след лечение.

В проучването на Wolfe F. И сътрудници за изготвяне на критериите за диагноза на ACR 1990, 97,6 % от болните с ФМ имат хронична болка, 75,6% имат промени в съня, 78,2% - умора, 54,3% - главоболие. Макар и учудващо, но абсолютно съвпада процента на нашите болни с хронична болка преди лечението – 97,6%, 88,4% са с нарушения в съня, 97,5% са с умора, 80,4% са с главоболие. По-висок е процентът на нашите болни с придружаващите клинични оплаквания. От нашите здрави контроли 76% са с дифузни болки, сравнени с 69,1% контроли, анализирани от ACR. Средният праг на болка в болезнените точки е $1,6 \pm 0,64 \text{ kg/cm}^2$ според ACR.

В наблюдение от 2012 г, пациентите с ФМ са разделени на категории – с лека, средно-тежка и тежка ФМ, според тежестта на хроничната дифузна болка, оценена по VAS и резултатите от попълнени въпросници (47). Използвани са критериите за диагноза на ACR 1990, като е оценен общият брой на болезнените точки, средно 15/18 ТТ, без да се коментират точните стойности на прага на болката в точките. В нашата разработка е проследена промяната на прага на болка във всички болезнени точки преди и след лечението при 97 болни с ФМ и 39 здрави лица. Установени са 7 най-динамично променящи се точки, които се цитират по-нататък.

Според Chardran A с промени в съня са 52,4% от пациентите в групата с лека ФМ; 71,4% от пациентите със средно-тежка ФМ и 69,2% от пациентите с тежка ФМ (47). Нашите резултати показват, че с промени в съня са различен процент от лекуваните болни в отделните групи. След лечението с *mydocalm*, 15% от болните имат пълно възстановяване на спокойния сън. След прилагане на *pregabalin* 7% от болните са възстановили качеството на съня, след лечение с *tizanidine* - 4%, след лечение с *trazodone* – 5%. Според резултатите от нашия анализ половината от здравите имат нарушения в съня. Това показва повишаване на стреса, психогенните и други фактори сред цялото българско население, които водят до неспокоен сън. Тези данни са с практическа стойност. При изписването на

подходящ медикамент за лечение на нарушенията в съня, трябва да се вземат в съображение комплексно другите клинични прояви.

В статията на Chardran A. от хронична умора се оплакват 9,5% в групата с лека ФМ, 53,1% от групата със средно-тежка ФМ и 43,6% от пациентите с тежка ФМ (47). Според нашите резултати, в групата на лекуваните с tizanidine и pregabalin, всички болни имат умора. След 3 месеца, тя не се повлиява при болните, лекувани с pregabalin. След лечение с mydocalm 13% от болните са без умора, 9% - след приложение на tizanidine. Съществено е да се отбележи, че 97% от здравите имат умора. Направеният анализ показва, че българската популация страда от хронична умора. Повишаващият се стрес и редица психогенни и битови фактори сред населението са причини, водещи до придружаваща умора.

От получените резултати следва, че trazodone е с най-добър ефект върху умората, следван от tizanidine. Тези факти са обусловени от механизма на действие на антидепресантите, които имат анксиолитичен ефект. В практическата работа е необходимо да се вземат под внимание посочените медикаменти, когато болните съобщат за хронична умора.

Според Chardran A., от автономни нарушения страдат между 6 и 10,2 % от пациентите от трите групи; от синдром на раздразненото черво – 23,8% от пациентите с лека ФМ, 34,7% от пациентите със средно-тежка ФМ и 39,1% от пациентите с тежка ФМ (47). Според нашите резултати, автономните нарушения се променят слабо от лечението с trazodone, pregabalin и tizanidine. При 4,3% от болните, автономни нарушения изчезват след лечение с tizanidine. В практиката, когато те са изразени, е необходимо да се добавят други медикаменти с по-висока ефективност.

Установено е, че в рамките на 3 месеца пациентите са лекувани с антидепресанти, опиоиди, антиепилептични средства, хипнотици, мускулни релаксанти, НСПВС и други (47). За 3 месеца терапията е променяна, а пациентите имат между 3 и 5 визити при лекаря. Това показва, че лечението при част от болните е недостатъчно ефективно. Без никакво лечение за проследените 3 месеца са останали 9,5% от пациентите с лека ФМ; 12,2% - със средно-тежка ФМ и 6,8% - с тежка ФМ, общо 27,7%. Според нашите резултати, 35 болни – 26,7% не

са посетили лекар за визита в рамките на 1 година след поставяне на диагнозата, не са приемали достатъчно предписаното лечение. В статията се посочва, че броя на пациентските визити при лекар и кинезитерапевт са средно 10,7 пъти годишно за пациентите с лека ФМ, 20,9 пъти годишно – със средно-тежка ФМ и 27,7 пъти годишно – с тежка ФМ (47). Нашите проследени пациенти имат 2 визити годишно, 35 болни имат само първа визита при лекар, след което не са проследени. В клинично наблюдение се посочва, че 90% от пациентите с тежка ФМ имат проблеми със съня, а 40% от пациентите със средно-тежка ФМ имат промени със съня (141). Лекувани са 84%. За оценка на хроничната дифузна болка от ФМ отново е използвана само VAS, без да се измерва прага на болка с долориметър.

В клинично наблюдение от 2012 г на Demirbag C., се изтъкват ползите от познаването на болестта и обучението на пациентите с ФМ за спазване на препоръките и терапевтичната програма за повишаване на качеството на живот при тези болни (54). Оценени са 51 болни с ФМ. Диагнозата е поставена според критериите на ACR 1990. Болните са попълвали Fibromyalgia Impact questionnaire (FIQ) (приложение 3), VAS за хронична дифузна болка. В нашата разработка са използвани въпросници за всички придружаващи клинични оплаквания, въпросници за умора – FSS, MFIS. Установено е, че средният праг на болка нараства след 3-месечен период на лечение с trazodone с 0,72 kg/cm², 26,8%; с pregabalin с 0,49 kg/cm², 22%, с mydocalm - 0,54 kg/cm², 17,8%; с tizanidine с 0,401 kg/cm², 14,3%. Въз основа от ефективността на приложените медикаменти за повлияване на болката препоръчване да се предписват в следния ред: trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine. В литературата не са намерени данни от сравнително наблюдение на болни с ФМ, лекувани с различни групи медикаменти.

Според Demirbag C. за лечение е използвана физиотерапевтична програма (54). След лечението с хронична умора са 64,7%, а контролната група нелекувани – 94,1%. С главоболие след лечение са 45% от лекуваните, в контролната група нелекувани - 90,2% от пациентите. Със синдром на Raynaud са 52,9% от болните след лечение, 56,9 % от нелекувани болни, с промени в съня и невъзстановителен

сън след лечение са 51,0% от болните и 84,3% от нелекуваните болни. С палпитации са 45,1% от болните след лечение и 51% от нелекуваните. След лечение се посочва сигнификантна разлика към подобрене от попълнените въпросници в групата лекувани, хроничната болка е със сигнификантно по-слаба интензивност в сравнение с групата нелекувани. Според нашите резултати главоболието изчезва напълно при 18% от болните, лекувани с tizanidine и при 16% от болните след лечение с mydocalm; при 7% от лекуваните с pregabalin. Може да се коментира миорелаксиращия и аналгетичен ефект на tizanidine и mydocalm като основен механизъм за повлияване на релативното главоболие. Интензивността на главоболието се променя най-много от tizanidine и pregabalin. Високата ефективност на tizanidine върху главоболието при нашите болни се обяснява с централния механизъм на действие на медикамента. Той е отговорен е за по-слабата ефективност му върху дифузните болки.

За повлияване на главоболието имат значение различните видове рецептори в сензорните пътища – рецептори за опиати, α_2 -рецептори, 5-hydroxytryptamine-рецептори, γ -aminobutyric-рецептори. Tizanidine (α_2 -адренергичен агонист) се прилага за лечение на различни видове болкови синдроми, като главоболие, ставна, миофасциална или невропатна болка, болки в гърба (105). 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 (105). Нашите резултати от ефекта на tizanidine върху главоболието при болните с ФМ са сходни, като е приложен в доза 12 mg дневно. От всички групи медикаменти е с най-отчетлив ефект върху главоболието.

Krusz, J. K. обобщава положителния ефект на pregabalin и gabapentin при болните с ФМ и главоболие, а също и на друг антиепилептичен медикамент topiramate (105). Според нашите резултати pregabalin е на второ място от медикаментите по ефект спрямо интензивността на главоболие, дифузните болки и прага на болка.

Счита се, че болката при ФМ е невропатна (централна или „централизирана“ невропатна). Съществуват клинични проучвания с видовете медикаменти, които въздействат на болката на всички патофизиологични нива. Антидепресантите и α_2 -адренергичните агонисти действат на мозъчната кора. Антиепилептиците и α_2 -адренергичните агонисти въздействат на десцендентната модулация на дорзалния път в гръбначния мозък и периферните нерви (136). Според ретроспективно проучване, направено с tizanidine при 430 (7% с ФМ) болни за 3 години на Royal M. И сътрудници tizanidine подобрява с 50% качеството на съня, хроничната болка и мускулните спазми при дискогенна болест, остеоартроза; с добър ефект върху хроничната болка и съня при ФМ, миофасциални болки, мигрена и гръбначна хирургия (136). Според нашите резултати ефекта на tizanidine е по-слаб – с 16% се подобрява качеството на съня и с 23,4% се редуцира хроничната болка. Вероятно разликата в ефекта се дължи на различната патогенеза при ФМ, в сравнение с хроничната болка от смесен тип – невропатна и ноцицептивна. Нашите резултати от лечението на ФМ с tizanidine показват намаляване на интензивността на главоболието с 36%. За приложението на tizanidine при ФМ е намерено, че повлиява концентрацията на субстанция Р в ликвора и намалява интензивността на болката при ФМ (105). Както в цитираните статии (47,54), при нашите болни с ФМ има всички придружаващи прояви на ФМ – промени в съня и непълноценен сън, главоболие, сърдечни палпитации, синдром на Raynaud и синдром на раздразненото черво. Всички болни след лечението имат положително повлияване на клиничните симптоми в сравнение с началото. Медикаментите повлияват в различна степен оплакванията, като за болката са mydocalm, trazodone и pregabalin, за главоболието и дифузните болки са миорелаксантите, за вегетативните нарушения – слабо ефективни. Следователно е необходима индивидуална оценка на водещите клинични оплаквания на всеки болен, след което да се приложи лечение според интензивността на клиничните оплаквания.

Според Yacizi K. и сътр. след болката, умората е следващият инвалидизиращ симптом и влошава качеството на живот на болните с ФМ (168). В нашата работа, умората е с 5 пъти по-слабо влияние върху общото състояние на болните с ФМ. Тя е след хроничните дифузни болки, нарушенията в съня, главоболието и

автономните нарушения. В други студии се отбелязва значително повлияване на степента на умората след физически упражнения и гимнастика (56). В някои разработки се отбелязва, че качеството на живот на болните с ФМ, свързано с болката и придружаващите клинични оплаквания е изключително ниско. Затова е необходимо пациентите да бъдат информирани за тяхната болест и да се провежда обучение за общуване и поддържане на добро качество на живот. То е свързано с повишаване прага на болка в резултат на проведено лечение с медикаменти или немедикаментозно лечение. Необходимо е изработването на индивидуална програма за лечение и обучение на болните за повлияване на всички останали оплаквания при ФМ. Затова първичните грижи в семейството са важни за успеха от лечението. Полагането на грижи от страна на работодателя и първичните медицински центрове, повишаване на заплащането, социализиране на тези болни, е от съществено значение за успеха от лечението (56,168).

Изучаването на промяната в чувствителността и динамиката на прага на болка в болезнените точки е недостатъчно добре изучена област. Терапевтичното повлияване на ФМ е свързано с овладяване на активността на болезнените точки, с отпускане на миогелозите и с предотвратяване на възможността за хронифициране на процеса (5). В литературата не са намерени сравнителни проучвания, в които се оценява прага на болка в определен брой болезнени точки и тяхната промяна от лечението с различни групи медикаменти. Измерването на прага на болката при нашите болни е по-нисък от 4 kg/cm^2 в 90% от измерените точки. Тези резултати са подобни на други научни разработки (104).

Оценката на различен брой болезнени точки е едно от големите предизвикателства за диагностика на ФМ. Smyth H. A. е първият (1972 г), който предполага участието на болезнени точки при поставяне на диагноза ФМ. Според този автор, наличието на болка при натиск в 12 от 14 болезнени точки е диагностичен критерий за фиброзит/ФМ. Години след това са предлагани различни места на болезнени точки и различни идеи за измерването им и оценката на болката в тях. В дисертацията на Knipping A. се оценяват общия брой болезнени точки и тяхната промяна във времето при болни с ФМ, връзката им с поставянето на диагноза ФМ или други болкови синдроми (101). В тази дисертация се

наблюдат 50 болни с ФМ, като диагнозата е поставена според критериите на Yunus M. B. Оценката на прага на болка се извършва без долориметър, само с палпация с палец и се оценява промяната на болката като степени от 0 до 4, според побеляването на палеца на изследващия. Този метод е субективен и неточен, защото не може да оцени с точна цифра прага на болка, който се измерва с долориметър. Установен е голям брой на положителни болезнени точки при пациентите, сравнени с контролна група и положителна корелация между броя на болезнените точки и VAS за оценка на хроничната дифузна болка. В проучване на Campbell S. M., оценката на прага на болка е извършена с долориметър, който измерва в $\text{kg}/1,54 \text{ cm}^2$ (43). Това не е според критериите за диагноза на ACR 1990. В проучване на Wolfe E., прагът на болката е оценен само с палпация в ТТ, което е вербална оценка на прага на болка (163). Видът и силата на натиска не са специфични, но при оценката на всичките 1520 пациенти е използван този метод. Доказано е, че палпацията с пръст и долориметрията дават различни резултати в една и съща ТТ и не могат да се взаимозаменят при оценката на ТТ за проследяване на резултата от измерването. Авторите оценяват прага на болка при всички пациенти, които са с различни диагнози, преминали през ревматологичен кабинет, като целят да направят епидемиологично проучване на ТТ. Те изследват 14 ТТ и установяват, че 40% от пациентите имат локална болезненост, броят на болезнените точки нараства с възрастта. Връзката между болезнените точки и болните с ревматоиден полиартрит и остеоартроза е слаба. Тези автори също оценяват по-малък брой болезнени точки, като установяват, че пациентите със седем и повече болезнени точки са 13,6 %. При 4,3% от пациентите се установяват 12 и повече болезнени точки (163).

Оценката на прага на болка в болезнените точки се дискутира в различни изследвания – дали измерването на прага на болка в болезнените точки наистина може да послужи за моделиране на лечението и отправна точка за правилна терапевтична стратегия, достатъчно ли е само повишаването на прага на болката за истинското подобрене на пациента (102,169). В същите статии се поставя въпроса без наличие на резултати от клиничен материал – колко строга е корелацията между прага на болка, броя на ТТ и останалите клинични оплаквания

(хроничната дифузна болка, качеството на съня, умората и физическата активност на болния). Оценката за броя на болезнените точки за преоценка на ефекта от лечението е вариабилно в различните публикации. Различни автори дават идеи за важноста на болезнените точки и проследяването на промяната им след лечението при болните с ФМ (102,169).

Измерването на прага на болка във всички болезнени точки, оценка на болката по VAS и оценка на умората, са използвани като методи за определяне на ефекта от лечението с антидепресанти при болни с ФМ в мета-анализи, включващи лечение с amitriptyline (45), clomiptamine (29), maprotiline (29), amitriptyline и moclobemid (86). Измерването на прага на болка в болезнените точки е използван метод за изследване на болните за всеки медикамент, сравнен с плацебо, без да са сравнявани всички помежду си.

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, което сравнява ефективността на amitriptyline и moclobemid (86) се установява, че хроничната болка по VAS се променя от лечението с moclobemid $5,7 \pm 2,1$ до $4,5 \pm 2,7$, с amitriptyline от $6,0 \pm 2,0$ до $4,5 \pm 2,8$ със статистически достоверна разлика спрямо плацебо и в края на лечението спрямо началото. Според нашите резултати от лечение с антидепресант trazodone дифузната болка, измерена по 5-степенна скала намалява от $3,64 \pm 1,0$ до $2,7 \pm 1,26$ (средна стойност \pm стандартно отклонение), без статистическа значимост. Със статистическа значимост от лечението с антидепресант при нашите болни се повишава прагът на болка с $0,72 \text{ kg/cm}^2$, $26,8\%$, $p=0,0004$ от $1,96 \pm 0,24 \text{ kg/cm}^2$ до $2,68 \pm 0,58 \text{ kg/cm}^2$. Разликата в повлияването на дифузната болка се дължи на разликата в механизма на действие на антидепресантите, с превъзходство на трицикличния антидепресант amitriptyline, който повишава едновременно нивото на серотонин и норадреналин в мозъчните структури. В случая moclobemid също има по-силен ефект върху дифузната болка от trazodone, защото повишава концентрацията на всички невромедиатори и понижава концентрацията на техните метаболити в мозъка. В проучването не е измерен с долориметър средния праг на болка и неговата динамика и не може да бъде сравнен с нашите резултати (86).

Антидепресантите доказват своя аналгетичен ефект при ФМ, постхерпетична невралгия, тензионен-тип главоболие, мигрена и болки в гърба в по-ниски дози от тези, които се прилагат при депресия. Това се отнася и за trazodone. Той е приложен в нашето проучване в доза 150 mg дневно за хронична болка, за разлика от дозата при депресия – 300-450 mg дневно. Клинично проучване върху 35 пациенти в детска възраст с мигрена доказва, че в доза 1 mg/kg дневно има добър аналгетичен ефект (12).

Клинични проучвания с антидепресанти от групата SSRI при ФМ съобщават, че високо селективните антидепресанти спрямо обратния захват на серотонина (citalopram) нямат достатъчен ефект върху болката и нарушенията в съня (18). Антидепресантът (trazodone), който е използван в нашата разработка е изведен от групата на SSRI в отделна група SARI със специфично действие. Счита се, че с по-добър ефект от SSRI са SNRI – duloxetine и milnacipran. Установява се, че техният ефект върху болката при ФМ е независим от ефекта върху тревожността и депресията. Няма директни сравнителни проучвания върху ефекта на SNRI и трицикличните антидепресанти при ФМ (18).

В част от проучванията оценката на болезнените точки е извършвана със сила 4 kg/1,54 cm², което не е залегнало в критериите на ACR. Оценката на прага на болка в kg/cm² в болезнените точки в резултат от рефлексен мускулен спазъм, е извършен с долориметър от Pratzel H.G. през 1996 в хода на лечение с mydocalm (124). Проучването на Pratzel H. G. е проведено според изискванията на добрата клинична практика върху болни с болезнен рефлексен мускулен спазъм при заболявания на гръбначния стълб и проксималните стави. Според него mydocalm статистически достоверно увеличава прага на болката, който се изразява като средна стойност от всички измерени точки с 1,1 kg/cm² в сравнение с плацебо (124). В проучване на Feher, 1985 г. при 48 болни с хронична болка, разпределени в две успоредни групи се доказва, че mydocalm е по-ефикасен и болните са по-мобилни в сравнение с Baclofen. От лечението с mydocalm не се наблюдава умора или зависимост. В свое проучване M. Struck, 1996 г. доказва, че Mydocalm действа толкова добре, колкото tetrazepam при хронична болка и мускулен спазъм, но не предизвиква седиране и привикване (8). Поради тези причини mydocalm е

приложен за лечение при нашите болни с ФМ и има добър ефект върху дифузните болки, автономните нарушения и главоболието. Положителното повлияване на тези клинични оплаквания се дължи на механизма на действие на *mydocalm*. Той стабилизира невронните мембрани, инхибира Na^+ и Ca^{++} невронни канали, нормализира низходящите импулси от ретикуларната формация, намалява тоничната активност на гама-невроните и възпрепятства отделянето на медиаторите на болката (8). Не са намерени сравнителни проучвания за ефекта на *mydocalm* спрямо другите медикаменти за лечение на ФМ.

Медикамент с добър ефект при ФМ като миорелаксанти е *cyclobenzaprine* (44). Той е трицикличен агент с химическа структура подобна на *amithriptylin*, но ефектът му на антидепресант е слаб. Той намалява мускулното напрежение на супраспинално ниво и намалява еферентната мотоневронна активност. Така се намалява мускулната хипоксия и мускулния спазъм и се разкъсва порочния кръг спазъм-болка-спазъм. Въз основа на намаляване на тоничния мускулен спазъм се повлиява болката при ФМ от миорелаксантите (27,44). Поради тази причина в нашата работа са използвани миорелаксанти. В нашата работа се доказва, че мускулните релаксанти повлияват най-добре главоболието и хроничната болка. Също те редуцират мускулната скованост, умората и лошото качество на съня (27,44).

Концепцията за прага на болка и болезнените точки е много важна и тя е залегнала като проблем и в други научни разработки (117). Дискутират се функционално активните болезнени точки, тяхната поява и ролята им в процеса на възприемане на болката, но не са посочени определени болезнени точки, които се диференцират като най-чувствителни (117).

Пониженият праг на болка в болезнените точки остава водещият фактор за възникване и развитие на ФМ, повлиява качеството на живот на болните. Повече от 10 години след въвеждането на критериите на АСР, американският изследовател в областта на ФМ Roland Staud продължава търсенето на отговори на въпроси: дали прагът на болка наистина трябва да е по-нисък от 4 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 (146)? Наблюдават се и 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. Не са намерени клинични наблюдения, които да отговорят на тези въпроси. В нашата работа се установи, че най-висока е информативността на измерването на 7 болезнени точки, без статистически достоверна разлика от резултата от измерването на 9 и 11 болезнени точки. Те се променят най-динамично в хода на лечението. Тези болезнени точки са окципитална област Д+Л, шиен отдел Д, епикондил Л, голям трохантер Д, глутеус Д+Л.

Тези болезнени точки се повлияват във всички терапевтични групи. Това позволява в ежедневната клинична практика да се обърне внимание на 7-те най-чувствителни от 18 точки при ФМ и те да насочват както при поставянето на диагнозата, така и за оценка на ефекта от лечението при проследяващи посещения на пациента. По този начин се улеснява работата на ревматолога, което се базира на предварителното клинично наблюдение. 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.

Нашите резултати показват още, че измерването на праг на болка, по-нисък от 4 kg/cm² в 7 болезнени точки във всички терапевтични групи води до 90% принос за поставяне на коректна диагноза ФМ. Според нашите резултати е необходимо измерване на най-малко 8 точки, за да диференцират здравите от болните. Изчислената сензитивност при поставяне на диагноза при този резултат при нашите болни е висока.

Друг интересен резултат, който се получи от нашите изчисления е, че има конкретни болезнени точки, които са водещи при поставянето на диагноза. Те са най-чувствителни и могат с най-голяма сила да моделират резултата от лечението. Комбинацията от участието на окципитална област Д, голям трохантер Д, епикондил Л, трапецовиден мускул Д, глутеус Д може моделира до 96% коректна диагноза ФМ. В практическата работа, ако се установи, че прагът на болка в тези

точки е по-малък от 4 kg/cm^2 , можем да продължим измерването, но да вземем под внимание наличието на 5 сигурни с диагностична стойност болезнени точки. Друг интересен резултат от нашата работа е, че след проведеното лечение в сравнение с началото, най-много се променя прагът на болка в шиен отдел Д+Л, голям трохантер Д+Л и глутеус Д+Л, следвани от окципитална област Д+Л и трапецовиден мускул Д+Л.

Това може да помогне в практическата работа, като проследим за конкретните болни дали тези точки са с най-голяма динамика или някои други. В хода на лечението на повече болни с ФМ във времето може да се потвърди стойността на гореспоменатите резултати.

Посочените най-динамични точки са в областта на шията и кръста. Нашите заключения са идентични с факти от други разработки (151). 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 ТТ, т.е. те търпят по-голяма динамика от лечението в сравнение с осналите.

В метаанализ за лечението на ФМ с антидепресанти в 41 проучвания се проследява ефекта на трициклични антидепресанти, SSRI и S-adenosylmethionine върху болката и динамиката на придружаващите клинични оплаквания (121). Оценен е средният праг на болка в ТТ и е установено повишаването му с 26%. От проведеното наблюдение се установява, че релативното подобрение на болката е най-успешно, сравнено с повлияването на нарушенията в съня и умората. Лечението на ФМ с антидепресанти има различни ограничения (121). Едно от тях, което се отнася и за други медикаменти е адекватното приемане на определената доза и множеството нежелани лекарствени реакции. Друго ограничение е краткият курс на прием на медикаментите. Средният курс на приемане на антидепресантите от тези проучвания е 8,7 седмици.

Продължителността на друга част от клиничните наблюдения и изпитвания при болни с ФМ, проведени с различни групи медикаменти е 12 седмици (86,89). Счита се, че този период от време е достатъчен за оценка на ефект от приложения медикамент. Когато той не е достатъчно ефективен, трябва да се смени. В нашето

клинично наблюдение продължителността на лечението е 3 месеца, което е достатъчно за постигане на терапевтичен ефект.

Метаанализът, който отчита ефекта от лечението с антидепресанти върху клиничните прояви на ФМ, показва продължителност на лечението от 3 до 24 седмици (121). Той представя релативно подобрене на умората с 14% и качеството на съня с 23% след лечение с различни антидепресанти (121). Тези данни показват разлика от нашите резултати, за което оказва влияние краткият срок на лечението, посочен в метаанализа.

В сравнително проучване на moclobemid, amythriptylin и плацебо се изтъква, че качеството на съня по 10-степенна скала не се променя от лечението moclobemid, много слабо се понижава умората, но тези симптоми се подобряват сигнификантно от лечението с amythriptylin (86). Това се дължи на факта, че moclobemid не променя активността на α -вълните по времето на non-REM съня. Седативното и антихолинергично действие на amythriptylin оказва положителен ефект върху модификацията на съня и умората при ФМ. Нашите резултати от лечението с антидепресант (trazodone) отбелязват намаляване на умората с 15,7%, повишаване на качеството на съня с 27,8%. Тези резултати са следствие от механизма на действие на trazodone, който проявява антагонизъм към 5-НТ-2А-рецепторите за серотонин в постсинапса.

Други метаанализи представят ефикасността на антидепресантите за лечение на хроничното главоболие при ФМ (150). Според нашите резултати, антидепресантът има най-слаб ефект върху главоболието, сравнен с останалите медикаменти. Обяснението на този факт е свързано с по-добро повлияване на взаимоотношението мускулен спазъм – болка (главоболие) от мускулните релаксанти и антиепилептичния аналгетик.

Нашите резултати от лечението на ФМ с pregabalin посочват с 22% повишаване на прага на болка, с 21% повлияване на промените в съня, с 10% намаляване на умората, с 29,7% намаляване на главоболието. Клинични проучвания има с pregabalin при болни, лекувани с 300 mg дневно и с 450 mg дневно (51). Те показват, че болката след прием на pregabalin 450 mg дневно намалява с 50% за 8 седмици (18,51). В сравнение с плацебо, pregabalin 300 mg сигнификантно

повлиява качеството на съня и умората. Pregabalin 150 mg дневно също повлиява клиничните симптоми, по-добре от плацебо и по-слабо от по-високите дози (18,51).

Резултатите от международните проучвания с pregabalin не са идентични на нашите, изтъкват по-високата му ефективност. Това може да се обясни с различията в демографските и расови характеристики на включените болни, етиологичните фактори. Всички проучванията с pregabalin са правени в САЩ (51).

Проведено клинично проучване с gabapentin при болни с ФМ, приет в доза 1200 и 2400 mg дневно, сравнен с плацебо, показва добра ефикасност върху болката (19). Прагът на болка е измерен с долориметър на Fisher в kg/cm^2 и е оценен среден праг от 18 болезнени точки. Оценени са придружаващите клинични оплаквания – промени в съня с Medical Outcome Study (MOS) sleep (приложение 6), обща оценка на здравето с MOS Short Form 36 (SF-36) (приложение 4). Средният праг на болка в началото на лечението е $2 \pm 0,9 \text{ kg/cm}^2$ в края на проучването, не се споменава какъв е прагът на болка в началото на лечението. Отбелязано е, че болката се редуцира с 30% в края на лечението. При нашите болни средният праг на болка е от 2,5 до 2,98 kg/cm^2 , който е подобен както в клиничното пручване с gabapentin. Авторите установяват, че gabapentin няма значим ефект върху прага на болката и депресивните прояви. Нашите резултати от лечението с pregabalin, който е медикамент от същата терапевтична група показва сигнификантно подобрене на прага на болката след лечение, въпреки, че процентното подобрене е по-слабо в сравнение с други международни проучвания (51). Вероятно gabapentin не е ефективен върху патофизиологичните механизми свързани с болезнените точки (19). Pregabalin упражнява антиноцицептивен ефект върху модуляцията на калциевите канали и в частност на $\alpha_2\delta$ -лиганда. По този начин редуцира инфлукса на невротрансмитери – глутамат, норадреналин, субстанция P, отговорни за генериране на болка. Като цяло gabapentin е ефективен при ФМ (19).

Клинично наблюдение на колектив от Манчестър върху понижения праг на болка и болезнените точки достига до заключение, че пациентите, които нямат

хронична дифузна болка могат да я развият, когато имат голям брой болезнени точки. Те установяват, че 11% от всички болни развият нова хронична дифузна болка при повторно изследване след 15 месеца. Чрез ROC крива е установено, че площта под кривата, която предиктира развитие на хронична дифузна болка при голям брой болезнени точки е 0,68 (умерено-силна положителна предиктивна стойност). От друга страна само ниският праг на болка в малък брой болезнени точки, не предполага развитие на хронична дифузна болка. Наличие на всички тези симптоми има при ФМ. Всичко това показва, че стресовите фактори водат до нисък праг на болка и в следствие до хронична болка (83). В нашата разработка също се установява, че стреса и психологическите проблеми са водеща причина за ФМ.

Дифузните мускулни болки и промените в съня, се повлияват в края на лечението последователно от trazodone, mydocalm и pregabalin, tizanidine. В тази последователност медикаментите могат да се използват в практиката при избора на подходящо средство за лечение на ФМ. В световните източници за ФМ, не е установено сравнение на ефекта на тези медикаменти. Собственият клиничен опит може да се потвърди и разшири във времето. Логична е смяна на медикамента след 2-3 месеца, ако той не е ефективен или комбинацията на 2 или повече лекарствени средства.

Умората се променя от всички медикаменти (попълват се 2 въпросника от болните), има статистически несигнификантна разлика между техния ефект. В клиничните проучвания обикновено се използва FIQ, който е комплексен въпросник за умора, физическа активност, тревожни и депресивни промени. Той е комбиниран и за всяко клинично оплакване има средно 2-3 въпроса. Използването на този въпросник не е достатъчно, за да даде подробна информация за всеки симптом. Затова в нашата разработка са залегнали 2 въпросника за умора (FSS и MFIS) (приложения 1 и 2) и един въпросник за останалите симптоми със степени. Въпросниците за умора са прилагани при системен лупус еритематодес и се оказват с висока информативна стойност при тази болест (102). Тези факти са довели до избора на посочените въпросници при ФМ.

Няма сравнителни наблюдения върху ефекта на различни групи медикаменти при болни с ФМ. Всеки от медикаментите, приложен за лечение при ФМ повлиява прага на болка в болезнените точки, но в различна степен. Медикаментозното лечение на ФМ е с ограничени възможности. Ефективността му не се изразява с излекуване, а с максимално повлияване на болните. Повечето клинични наблюдения оценяват подобрението на болката, като не отчитат останалите свързани симптоми (83). В тях не са отбелязани точните характеристики на използваните методи за оценка на болката, не се отчита каква част от болните имат значително повлияване на клиничните оплаквания. Не се отчита и факта, че тези болни имат други придружаващи болести и се лекуват с медикаменти, които също могат да повлияват клиничните оплаквания от страна на ФМ. Във всички клинични наблюдения, преобладават жените. Получените резултати от тези наблюдения са неприложими за мъже (83).

При анализа на нашите резултати се установява, че повишаването на прага на болка след лечението води до намаляване на интензивността на нарушенията в съня, главоболието и автономните промени. Тези факти дават убедеността, че приложеното лечение за ФМ намалява болката и релативно свързаните с нея нарушения в съня, главоболие и автономни нарушения. Получените резултати са доказателство, че развитието на болката при ФМ не е изолиран процес, а е свързан с генериране на придружаващи клинични оплаквания. По този начин намираме потвърждение за комплексната клинична картина на „фибромиалгичната личност“ (8).

Според нашите резултати 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. Установи се, че 97% здравите срадат от умора и 49% от главоболие. Следователно, колкото по-висок е прагът на болка при здравите, толкова по-слабо изразена е умората, главоболието и автономните нарушения според установената между тях корелация. Тези резултати са подобни на получените от Wolfe, F. (162). Получените резултати дават основание при прегледа на болните в практиката да се обърне внимание на проследяването на всички клинични прояви при ФМ, да се търси връзка с понижения праг на болка.

През 1997 г Frederick Wolfe оценява връзката на болката при ФМ с останалите клинични прояви като слаба, линейна, чрез коефициент RDI (ревматологичен дистрес индекс). Този коефициент е съвкупност от проявите на болка, тревожност, депресия и умора при пациенти с ФМ. Диагнозата е поставена според критериите на ACR 1990. Прагът на болка е измерен при първичен преглед с долориметър на Fisher. Средният праг на болка за пациентите с ФМ е $2,7 \text{ kg/cm}^2$, при здравите жени е $4,25 \text{ kg/cm}^2$, при мъжете $6,0 \text{ kg/cm}^2$ (162). Според нашите резултати средният праг на болка при здравите е по-нисък - $3,83 \text{ kg/cm}^2$, но те имат по-малко от 11 болезнени точки. Като статистически анализ е използван корелационния коефициент на Pearson. В нашата работа е излозван същият коефициент за корелационните зависимости между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания. Frederick Wolfe включва оценка на тревожност, депресия, болка, промени в съня и умора. Той установява, че връзката между придружаващите симптоми и болезнените точки е вариабилна (162), но има статистически сигнификантна корелация между броя на болезнените точки и RDI, между средния праг на болка и RDI. В нашата разработка се установява, че при болните с ФМ между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономните промени, съществува отрицателна корелация. Между всички придружаващи клинични прояви има положителна корелация, с умерена степен при болните и слаба до умерена степен при здравите, с по-силно изразена статистическа значимост при болните с ФМ. Следователно придружаващите клинични оплаквания са свързани помежду си. Прилагайки лечение трябва да търсим и оценяваме подобрене на всички клинични оплаквания. При неповлияване на конкретен симптом е необходимо добавяне на медикамент, който е с предполагаем ефект.

Пониженият праг на болка при ФМ се придружава с хронична умора и автономни промени (Рейно-подобен феномен, по-честа микция и дефекация, изпотяване, сърдечни палпитации) (74,165). Тези факти са потвърдени и в нашата работа.

Оценката на качеството на съня е правено в различни клинични проучвания (109). В едно от тях пациентите попълват открит въпросник за състоянието и

продължителността на съня в хода на ФМ. Попълването на MOS Sleep Scale (приложение б) показва, че проблеми със съня имат 95% от пациентите с ФМ.

Резултатите от корелационната зависимост на прага на болка в точките от двете страни на тялото не показват статистически достоверна разлика. 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 потвърждава двустранното измерване с долориметър като диагностичен метод за ФМ.

Оценката на етиологичните причини и патофизиологичните механизми за развитие на ФМ показват, че различни соматични причини (мускулна микротравма, мускулна преумора) в комбинация с ниска устойчивост на психологични травми поровокират хронична болка и умора. От своя страна те предизвикват промени в съня, неспокоен сън, които засилват болката и умората (101). Връзката между тези симптоми е оценена в корелационните зависимости при нашите болни. Според нашите резултати намаляването на умората и нарушенията в съня корелират с намаляването на интензивността на хроничната болка при всички лекувани болни. Болката и умората са стресови фактори за организма. Болката, умората и промените в съня представляват централните аспекти на един и същ психо-соматичен модел (101). Този модел е прототип на «фибромиалгичната личност». Ако не се повлияе от лечението се развиват депресивни симптоми. Групите медикаменти, които се използват за лечение на ФМ доказват своя ефект и при нашите болни, като се повлияват клиничните симптоми. Правилният подбор на лечението води до добър «мениджмънт» на ФМ (101).

За лечението на болните с ФМ е необходимо правилното анализиране на психосоматичния модел, който от клиничните признаци преобладава – хроничната болка, промените в съня или склоността към депресии (133). Когато е водеща болката се препоръчват аналгетици, включително и опиоидни. При преобладаване

на болката и промените в съня са подходящи антиепилептични аналгетици и опиоидни аналгетици, при водещи болка и склонност към депресивни състояния са подходящи аналгетици и антидепресанти (133). Според нашите резултати при хронична болка и промени в съня са подходящи антидепресант, антиепилептик или миорелаксант. Следователно определянето на симптомите чрез долориметрия и скали е важно за терапевтичното поведение. В случая водеща е концепцията за диагноза, обучение на болния, даване на лечение и помощ от обществото. Терминът „ADEPT (Attitude Diagnosis Education Physical Treatments) Living” е акроним на добро диагностично и терапевтично поведение при болните с ФМ (133).

Критериите на ACR 1990 са залегнали в препоръките за диагностика и лечение на Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR), създадени през 2008 г от ревматолози от 11 европейски страни (40). Те са създадени въз основа на голям преглед на 146 обзора, 39 проучвания с медикаменти и 59 проучвания за немедикаментозно лечение на ФМ. Целта им е да насочат лекарите към правилен подход при наблюдението и лечението на пациентите с ФМ. В нашата работа са използвани пълноценно тези насоки. Подбрани са групите медикаменти за лечение като са използвани антидепресант и антиепилептичен аналгетик. В нашето клинично наблюдение са приложени два миорелаксанта въз основа на техния механизъм на действие. В анализираниите статии от EULAR са сравнени основно степента на хроничната болка и оценката по FIQ (40). Първата препоръка на EULAR подчертава, че пълното разбиране на ФМ включва оценка на болката и клиничните оплаквания, свързани с психосоциалния контекст на проблемите при всеки от болен. В нашата работа е оценена подробно хроничната болка и прага на болка преди и след лечение, проследени са придружаващите клинични оплаквания, направено е анамнестично проучване на болните. При снемане на персоналната анамнеза на всеки болен е разпитан за причините за развитие на ФМ. Те са разнообразни и в дисертацията са обобщени като психическо натоварване, физическо натоварване и липса на работа. В препоръките е проследен резултата от ефекта на антидепресантите при ФМ (40). Четири от пет клинични проучвания с amitriptyline оценяват положителен ефект върху

дифузните фолки по VAS и само в две проучвания се използва FIQ. В едно проучване се отбелязва положителен ефект на amitriptyline върху FIQ (44). Проучванията са с продължителност до 12 седмици. Само едно е по-дълго от 12 седмици, но не показва сигнификантно подобрене на болката от amitriptyline спрямо плацебо (44). В препоръките на EULAR е посочено лечението с fluoxetine (20), milnacipran (157) и moclobemid (86). В нашата работа е проследен ефектът на SSRI със специфичен механизъм на действие, който се оказва добър антидепресант като монотерапия при болните с ФМ. Друга препоръка на EULAR е прилагането на tropisetron, pramipexole и pregabalin за редукция на болката при ФМ. В нашето проучване е избран pregabalin, защото има повече международни клинични наблюдения с добър резултат при ФМ (18,19). Нашите резултати потвърждават неговия ефект, въпреки, че показва повлияване в по-нисък процент при болните с ФМ. В препоръките на EULAR е обърнато внимание на нефармакологичното лечение при ФМ. Ние сме предложили нефармакологичното лечение в алгоритъма за диагноза и лечение на ФМ. Различни клинични проучвания подчертават неговото място при ФМ (30,33,52,55,79,80,155). Препоръките на EULAR са базирани на рандомирини контролирани проучвания. Бъдещ анализ за продължителността на лечението при ФМ ще бъде полезен в практическата работа (40). Препоръките на EULAR ще бъдат актуализирани през 5 години и за това ще помогнат добре планирани рандомизирани проучвания и наблюдения. Те ще бъдат полезни за работата на лекарите и за издаване на практически материали и брошури за болните (40).

Нестероидните противовъзпалителни средства и кортикостероидите няма ефект при ФМ. Това е доказано с клинични проучвания и те не са залегнали в препоръките на EULAR (40,49,125,170). В нашата разработка не са прилагани НСПВС и кортикостероиди. Анамнезата при част от болните показва, че преди да бъдат включени в наблюдението са приемали различни видове кратки курсове от НСПВС без ефект. Фактът, че болката при ФМ не е ноцицептична, а невропатна, също не предполага добър ефект от лечението с НСПВС (170,125,49).

По литературни данни при пациентите с ФМ се установява понижена концентрация на серотонин и 5-хидроксииндолацетна киселина в плазмата и

ликвора (12,134). Серотонинът участва в централно-нервната регулация при ФМ. Намаленото ниво на серотонин при ФМ е свързано с редукция на non-REM съня и понижен праг на болка, соматични усложнения и депресия (12). В клинично проучване на Yunus M. B. и сътрудници през 1992 год, се установява статистически незначимо намаляване на серотонин в серума на пациенти с ФМ в сравнение със здрави контроли и сигнификантно намаление на степента на транспорта на серотонин през кръвно-мозъчната бариера при пациенти с ФМ (171). От нашите резултати се установи, че само половината от болните с ФМ имат ниски плазмени концентрации на серотонин. Това потвърждава, че има връзка между понижения праг на болка и серотонина, но не може да обясни защо хората с нормални стойности на серотонин в плазмата имат нисък праг на болка. Вероятно, дори при болните с нормални плазмени концентрации на серотонин има нарушения при транспортирането му през кръвно-мозъчната бариера. Следователно, необходимо е в практическата работа да се сменя подробна анамнеза за всички етиологични фактори и патофизиологични пътища за развитие на ФМ. Препоръчително е изследването на невромедиатори преди и след лечението, за да се установи динамиката им. В този случай може да се разчита на данните от посочените лабораторни изследвания, за да се прецени ефекта от лечението.

Резултати от серумната концентрация на Epstein Barr-virus IgG при болни с ФМ показват, че високата концентрация е свързана с интензивността на болката и придружаващите клинични оплаквания. Следователно ФМ е свързана със силата на имунния отговор към определени инфекциозни причинители (Epstein Barr-virus, CMV). Препоръчването на допълнителни мерки за понижаване на титъра на антителата най-вероятно ще подобрят клиничните оплаквания при ФМ.

При нашето изследването на рефлексни с ЕНМГ, се установява скъсяване на продължителността на ES2 при пациентите с фибромиалгия, като абнормните промени са двустранно изразени. Данните са доказателство за общи механизми на развитие на хроничната болка, вероятно свързани с ендегенния контрол на болката при фибромиалгия. Нужни са допълнителни изследвания, за да се прецени категорично дали ES2 при фибромиалгия се различават по същество от

здравите контроли и дали тези промени са съдързани с болката. Въпреки, че някои автори получават нормални данни (174), обобщените резултати от литературата показват редукция на ES2 в повече от 80 % от всички изследвани до момента пациенти с хронично тензионно главоболие (46). Като се имат предвид подобните патофизиологични механизми, участващи при тензионно главоболие и фибромиалгия, Schepelmann E. и съавтори изследват екстероцептивна супресия от *m. temporalis* и установяват че ES2 е абнормно скъсена само при групата с главоболие, но не и при фибромиалгия. При изследване на масетерен инхибиторен рефлекс в нашето проучване, втората фаза на супресия на мускулната активност ES2 при всички болни с фибромиалгия е с намалена продължителност, т.е. е редуцирана. 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 (61). При изследване на тригемино-цервикален рефлекс при пациенти фибромиалгия, не са установени статистически значими промени в рефлексните параметри, в сравнение с контролната група здрави (Yürüten и Ozerbil). За разлика от тези автори, в нашето проучване се установяват двустранни промени в посока на повишена възбудимост на рефлекса. Тези промени са по-изразени при групата с фибромиалгия, 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 стволите интерневрони при фибромиалгия.

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

През 1990 г., авторите от ACR установяват 88,4% сензитивност и 81,1% специфичност на критериите за коректна диагноза (166). Според нашите практически резултати въз основа на измерване на прага на болка с долориметър

при 97 болни и 39 здрави, се установява добра сензитивност (100%) и по-ниска специфичност 79% на критериите за поставяне на диагноза. Тези резултати се различават по синзитивността, установена от ACR.

Установява се, че една трета от ревматолозите в САЩ не използват критериите на ACR за поставяне на диагноза ФМ, а 25,5% от пациентите са лекувани за ФМ без да отговарят на тези критерии. Това показва трудоемкостта при изследване на 18 ТТ и проследяването на тяхната промяна в хода на лечението (166). Затова в нашето проучване е предложено отдиференциране на 7 най-чувствителни точки, в които може да се измерва прагът на болка и да се проследява в хода на лечението. В този аспект, критериите на ACR 1990 могат да се използват, особено за научни разработки и проследяване на болните с ФМ.

В нашата разработка се проследяват всички други клинични симптоми, придружаващи ФМ – промени в съня, умора, автономни симптоми. Те са част от клиничната картина на болните с ФМ. Предложеният математически модел (индекс) оценява общо клиничната картина при ФМ, която е комбинация от болка, умора, промени в съня, главоболие, световъртеж, автономни промени. Този индекс може да служи за проследяване на ефекта от лечението с различни медикаменти, както и да служи за поставяне на диагнозата въз основа на разгърнатата клинична картина, а не само на прага на болката в ТТ.

Wolfe F. предлага класификационните критерии за ФМ от 1990 да бъдат използвани от ревматолозите за идентифициране на диагнозата. Те са достатъчно точни, защото има обективен метод – долориметрия. Трите симптома, най-характерни за ФМ – болка, умора и промени в съня, е валидна от 93 до 100% според лекарите и от 91 до 100% според пациентите. Резултати от проучването на Chou са в подкрепа на включването и на други клинични симптоми при проследяването на пациентите с ФМ – болка, скованост, умора, промени в съня, оценка на пациента за общото му състояние и свързаните с това промени в качеството на живот. Други автори предлагат скор за ФМ, основан на промени в тревожността или склонност към депресия, болка, промени в съня и функционирането на пациента (Wolfe F.).

В нашата разработка е предложен математически модел (индекс), който отразява всички важни клинични симптоми на болестната активност при ФМ. Всеки един от придружаващите клинични симптоми на болните участва в анализа с абсолютната си стойност и се интерпретира като корелационен коефициент. Изграден на база на дискриминантния анализ, комплексният индекс представлява сума от всички клинични оплаквания при ФМ, изграден на базата на практическите резултати.

Въз основа на всички постигнати резултати, е предложен алгоритъм за подход и лечение на болните с ФМ, който включва измерването на болезнените точки, придружаващите симптоми и проследения ефект на медикаментите върху болните. Той може да послужи на ревматолозите в ежедневната клинична практика.

Според предложения алгоритъм се акцентуира на 7-те най-чувствителни точки при поставянето на диагноза и проследяване на ефекта от лечението. Предлага се последователност от медикаменти и комбинация от тях, които могат да са най-ефикасни за лечение на ФМ. Направеният от нас алгоритъм следва световните тенденции в диагностиката и лечението на ФМ (18,40). Взети са под внимание препоръките на EULAR за диагностика и терапевтично поведение. Предложена е комбинирана терапия при недостатъчен ефект от монотерапията, приложение на немедикаментозни методи на лечение в съчетание с лекарства. Работата с болните с ФМ показва, че лекарите трябва да са по-настойчиви в проследяването и лечението им, да се осъществяват прегледи или телефонни контакти поне веднъж месечно, да се разговаря повече с пациентите. Визитата при ревматолога с продължителност 1 час оказва силно влияние като обучение на болните за преодоляване на отключващите фактори и като психотерапия. Важно е снемането на подробна анамнеза и достигане до капсулираните проблеми от страна на лекаря. Това има огромно значение за доверието и ефекта от лечението. Комплексното лечение на болните с ФМ цели клинично подобрене и повишаване на качеството на живот.

IX. ИЗВОДИ

1. Установяване на праг на болка под 4 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 на 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 рефлексии поддържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при хронични болкови синдроми – ФМ.
11. Прагът на болка 4 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 kg/cm^2 .

1. 3. Предложени са въпросници за оценка на придружаващите клинични симптоми при ФМ – нарушения в съня, главоболие, вегетативни нарушения, хронична мускулна 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 част от болните 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

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

XI. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Скала за умора - *Fatigue severity scale (FSS)*

Посочени са 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.

Оценката се получава като се съберат цифрите на всички отговори, посочени от болния и сумата се раздели на 9. Оценка между 6.0 и 7.0 показва тежка, персистираща умора. Оценка над 3.0 показва наличие на умора. Стойностите между 3.0 и 6.0 се характеризират с лека до средно-степенна умора (102).

През изминалата седмица:

1. Мотивацията ми е ниска, когато съм уморен
2. Физическите упражнения предизвикват умора
3. Лесно се уморявам
4. Умората повлиява моята физическа активност
5. Умората често ми създава проблем
6. Умората ми пречи за продължителна физическа дейност
7. Умората пречи на изпълнението на различни задължения и отговорности
8. Умората е сред моите три най-инвалидизиращи симптоми
9. Умората повлиява моята работа, семейство или социален живот

Приложение 2. Модифицирана скала за умора - *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*.

Показва промените във физикалната, психосоциалната и когнитивната функция на болните, способностите им за контакти с хора, комуникацията в обществото, извършването на дейности извън дома. Има много добро приложение при заболявания, протичащи с хронична умора и нарушаващи комфорта на болните

със системен лупус, множествена склероза и други (122). Приложена е с добър успех и при болни с ФМ.

Степени на отговор от болния на всеки въпрос:

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

Въпроси и твърдения:

1. Бях по-малко внимателен
2. Имах трудности с концентрирането за по-дълъг период от време.
3. Бях неспособен да мисля трезво
4. Бях тромав и неkoordinиран
5. Забравях
6. Трябваше постепенно да свиквам с физическо натоварване
7. Бях по-малко мотивиран да правя нещо, което изисква физическо усилие
8. Бях по-малко мотивиран да участвам в социални дейности
9. Бях ограничен в способността си да правя неща далеч от дома
10. Имам проблеми при извършване на продължителни физически усилия
11. Имах трудности при вземане на решения
12. Бях по-малко мотивиран да правя нещо, изискващо мислене
13. Чувствах слабост в мускулите
14. Чувствах се физически некомфортно
15. Имах проблеми с реализирането на задачи, изискващи мислене
16. Трудно си подреждах мислите при извършване на дейности в къщи или на работа
17. Способността ми да извършвам задачи, изискващи физическо усилие е намаляла
18. Мисля по-бавно
19. Имах проблеми с концентрацията
20. Ограничил съм физическите си дейности
21. Имам нужда да почивам по-често и за по-дълги периоди

Инструкции за оценка по MFIS:

MFIS може да се раздели на три подскала (физикална, когнитивна и психосоциална), както и да се оцени общо. По-високата оценка отговаря на по-силно влияние на умората върху активността на болния.

Физикална подскала

Оценката варира от 0 до 36. Съставена е от сбора от следните въпроси:

4+6+7+10+13+14+17+20+21.

Когнитивна подскала

Варира от 0 до 40. Съставена е от сбора от следните въпроси:

1+2+3+5+11+12+15+16+18+19.

Психосоциална подскала

Варира от 0 до 8. Съставена е от сбора от следните въпроси: 8+9.

Обща MFIS оценка

Общата оценка варира от 0 до 84. Съставена е от сбора на физикалната, когнитивната и психосоциалната подскала.

Приложение 3. Въпросник за влиянието на ФМ (FIQ).

Посочват се име и фамилия, възраст, продължителност на симптомите на ФМ, Изминали години от диагностициране на ФМ, дата на попълване.

Указания: За въпроси от 1 до 11, моля отбележете с «X» номера на квадрата, който най-добре описва как се справяте като цяло през изминалите 7 дни, Ако обикновено не правите нищо от това, за което се пита, отбележете с «X» в квадрата на графа «Не се отнася за мен»,					
	Винаги	През повечето време	Понякога	Никога	Не се отнася за мен
1. Пазарувате?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Изперете с пералня?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Пригответе храна?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

4. Измиете съдовете на ръка?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Почистите пода с прахосмукачката?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Оправите леглата?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Извървите повече от километър?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Посетите приятели или роднини	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Работите на двора?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Карате кола?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Изкачвате стълби?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Междинен резултат (не се попълва от пациента)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Общ резултат (не се попълва от пациента)	<input type="text"/>				
<p>14. От изминалите 7 дни, колко дни се чувствахте добре? резултат</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="text"/></p>					
<p>15. През колко дни от изминалите 7 дни не работихте, включително и домакинска работа заради фибромиалгията? резултат</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="text"/></p>					
<p>Указания: За останалите въпроси, отбележете мястото върху линията, което най добре посочва как се чувствахте като цяло през изминалите 7 дни,</p> <p>16. Когато работихте, доколко болката или други симптоми на ФМ пречиха на способността Ви да вършите работата си, включително и домакинската?</p> <p>не ми пречеше ----- много ми пречеше <input type="text"/></p> <p style="text-align: right;">резултат</p>					
<p>17. Колко силна беше болката Ви?</p> <p>Без ----- много силна <input type="text"/></p>					

болка		болка	результат
18. Колко се уморявахте?			
Без умора	-----	много уморен/а	<input type="text"/> результат
19. Как се чувствахте, когато се събуждахте сутрин?			
Събуждах се добре отпочинал/а	-----	Събуждах много уморен/а	<input type="text"/> результат
20. Колко скован/а се чувствахте?			
Без скованост	-----	много скован/а	<input type="text"/> результат
21. Колко нервн/на или разтревожен/а се чувствахте?			
Без тревожност	-----	много разтревожен/а	<input type="text"/> результат
22. Колко депресиран/а или подтиснат/а се чувствахте?			
не депре- сипан/а	-----	много депресиран/а	<input type="text"/> результат
			<input type="text"/> междинен результат
			<input type="text"/> Общ Резултат НА FIQ

Приложение 4. Скала за вашето здраве и вашето психическо и физическо състояние (SF-36 Health Survey)

Този въпросник цели да се установи как Вие преценявате Вашето здраве. Тази информация ще помогне да се следи как се чувствате и доколко сте в състояние да изпълнявате обичайните за Вас дейности. Благодарим Ви за попълването на анкетата.

Отговорете на всички въпроси, като отбележите с X кутийката, която е най-близо до Вашия отговор.

1 В най-общ смисъл, бихте ли казали, че Вашето здраве е:

Отлично	Много добро	Добро	По-скоро лошо, отколкото добро	Лошо
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2 Как бихте оценили здравето си сега, в сравнение с това преди една година?

Много по-добро сега, отколкото преди една година	В известна степен по-добро сега, отколкото преди една година	Приблизително същото, както преди една година	В известна степен по-лошо сега, отколкото преди една година	Много по-лошо сега, отколкото преди една година
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3 Следващите въпроси се отнасят до дейности, които бихте извършвали през един типичен ден. Ограничава ли Ви Вашето здраве сега в изпълнението на тези дейности? Ако да, в каква степен?

Да, ограничав а ме много	Да, ограничав а ме малко	Не, не ме ограничав а въобще
▼	▼	▼

а Енергични дейности, като бягане, вдигане на тежки предмети, участие в силови спортове

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
----------------------------	----------------------------	----------------------------

б Умерени дейности, като преместване на

- маса, чистене с прахосмукачка, работа в градината или каране на колело 1 2 3
 с Вдигане или пренасяне на хранителни продукти 1 2 3
 d Изкачване на няколко етажа стълби 1 2 3
 с Изкачване на един етаж стълби 1 2 3
 f Навеждане, коленичене или клякане 1 2 3
 g Вървене повече от един километър 1 2 3
 h Вървене няколко стотин метра 1 2 3
 i Вървене до сто метра 1 2 3
 j Къпане или обличане самостоятелно 1 2 3

- 4 През каква част от времето за последните 4 седмици, прекарано в работа или други обичайни ежедневни дейности, сте имали някой от следните проблеми, дължащи се на вашето физическо здраве?

През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
▼	▼	▼	▼	▼

- a Намалили сте времето, което прекарвате на работа или отделяте за други дейности 1 2 3 4 5
 б Успявали сте да свършите

по-малко, отколкото бихте
желали

1 2 3 4 5

с Били сте ограничени по
отношение вида на
работата или други
дейности

1 2 3 4 5

d Имали сте трудности при
извършването на работата
Ви или на други дейности
(например необходими са
били допълнителни усилия)

1 2 3 4 5

- 5 През каква част от времето за последните 4 седмици сте имали по време на работа или други обичайни ежедневни дейности, някой от следните проблеми, дължащи се на емоционални проблеми (например чувство на потиснатост или тревожност)

През цялото време	През преобло- даващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
▼	▼	▼	▼	▼

a Намалили сте времето,
което прекарвате на
работа или отделяте за
други дейности

1 2 3 4 5

b Успявали сте да
свършите по-малко,
отколкото бихте желали

1 2 3 4 5

c Извършвали сте
работата си или други
дейности с по-малко
внимание от обикновено

1 2 3 4 5

- 6 През последните 4 седмици, в каква степен Вашето физическо здраве или емоционални проблеми са пречили на нормалните Ви социални контакти със семейство, приятели, съседи или други групе?
-

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	2	3	4	5

7 Колко физическа болка сте имали през последните 4 седмици?

Никаква	Много слаба	Слаба	Умерена	Силна	Много силна
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	1	2	3	4	5

8 През последните 4 седмици, доколко болката е пречила на нормалната Ви работа (включително работата извън дома или къщната работа)

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	2	3	4	5

9 Тези въпроси са за това как сте се чувствали и какво е било Вашето състояние през последните 4 седмици. Моля, за всеки от въпросите посочете този отговор, който най-точно показва как сте се чувствали.

През каква част от времето през последните 4 седмици

През цялото време	През преобло- даващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
▼	▼	▼	▼	▼

а Сте се чувствали изпълнен с живот?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	2	3	4	5

б Сте били много нервни?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	2	3	4	5

в Сте се чувствали дотолкова подтиснат,

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	2	3	4	5

че нищо не може да Ви
развесели?

d Сте те чувствали

спокоен и уравновесен? 1 2 3 4 5

e Сте били изпълнени с

енергия? 1 2 3 4 5

f Сте се чувствали

нещастен и тъжен? 1 2 3 4 5

g Сте се чувствали

изтощени? 1 2 3 4 5

h Сте били щастлив?

1 2 3 4 5

i Сте се чувствали

уморен? 1 2 3 4 5

- 10 За последните 4 седмици през каква част от времето Вашето физическо
здраве или емоционални проблеми са пречили на социалните Ви
контакти (като посещения при приятели, роднини и т.н.)

През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
▼ <input type="text"/> 1	▼ <input type="text"/> 2	▼ <input type="text"/> 3	▼ <input type="text"/> 4	▼ <input type="text"/> 5

- 11 Доколко вярно или невярно за Вас е всяко едно от следните твърдения?

Опреде лено вярно	По-скоро вярно	Не знам	По- скоро невярно	Опреде лено невярно
▼	▼	▼	▼	▼

a Изглежда аз се

разболявам по-лесно 1 2 3 4 5

от другите хора

b Аз съм толкова
 здрав, колкото всеки друг, който познавам

с Очаквам здравето ми да се влоши

d Здравето ви е
 отлично

	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	<input type="text"/> 5
	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	<input type="text"/> 5
	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> 4	<input type="text"/> 5

Приложение. 5. EuroQoL -5D

Зачертайте с кръстче по 1 квадратче от всеки раздел. Маркирайте тези отговори, които най-точно отразяват състоянието на Вашето здраве в настоящия момент (днешния ден)

Подвижност

Не изпитвам никакви затруднения при ходене 1

Изпитвам известни затруднения при ходене 2

Прикован съм на леглото 3

Самообслужване

Не изпитвам никакви затруднения при самообслужване 1

Изпитвам известни затруднения при самообслужване 2

Не съм в състояние да се мия и обличам 3

Обичайни ежедневни дейности (например работа, учене, работа в къщи, участие в дейността на семейството, свободно време)

Извършвам обичайните си ежедневни дейности без затруднение 1

Извършвам обичайните си ежедневни дейности с известно затруднение . . . 2

Не съм в състояние да извършвам обичайните си ежедневни дейности . . . 3

Болка/дискомфорт

Не изпитвам никаква болка или дискомфорт 1

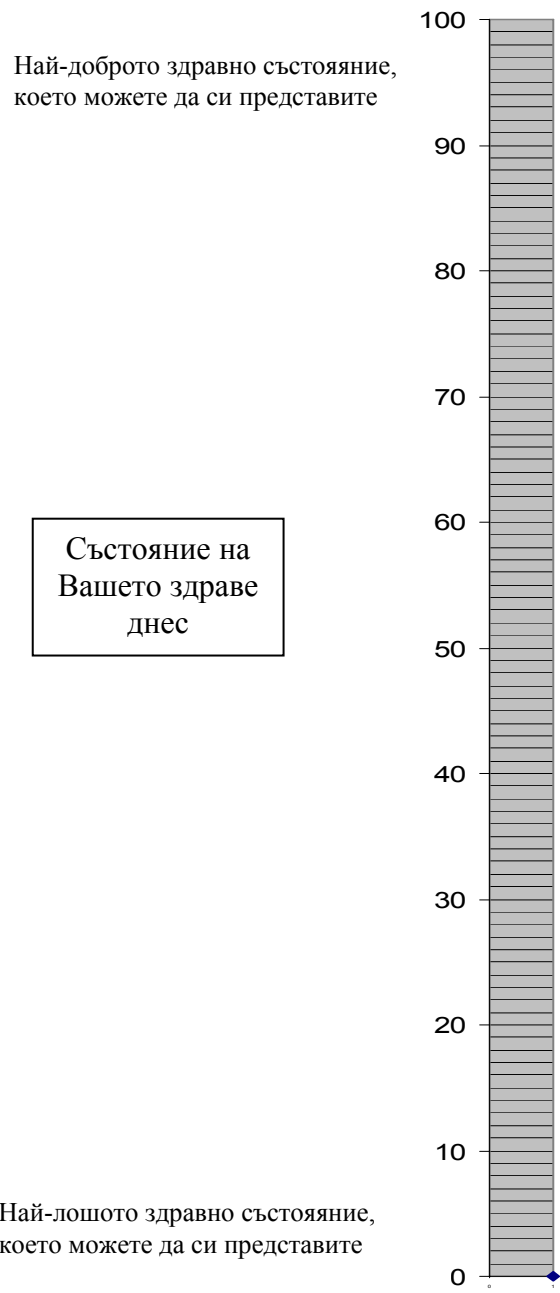
- Изпитвам умерена болка или дискомфорт 2
- Изпитвам силна болка или дискомфорт 3

Тревога/Депресия

- Не изпитвам никаква тревога или депресия 1
- Изпитвам умерено силна тревога или депресия 2
- Изпитвам силна тревога или депресия 3

Скала, подобна на термометър, е въведена, за да помогне на пациентите, участващи в теста, да изразят мнението си за това колко добро или лошо е състоянието на тяхното здраве. Най-доброто състояние на здравето, което Вие можете да си представите, е означено с числото 100, а най-лошото с 0

Бихме искали да отразите на тази скала доколко добро или лошо е Вашето здраве според Вас в настоящия момент (днес). За целта прекарайте линия от правоъгълника, начертан по-долу, до онази точка от скалата, която съответства на състоянието на Вашето здраве сега



Приложение. 6. MOS Sleep Scale

Вашият сън

1. Колко време обикновено ви беше необходимо за да заспите през последната седмица (Отбележете едно)

- (1). 0÷15 минути
 (2). 16÷30 минути
 (3). 31÷45 минути
 (4). 46÷60 минути
 (5). Повече от 60 минути

2. Средно по колко часа спяхте всяка нощ през последната седмица

Напишете броя на часовете за една нощ

--	--

Вашият сън

(Отбележете едно квадратче на всеки ред)

През последната седмица колко често	През	През	През	През	През	През
	цялото време	повечет о време	голяма част от времето	известна част от времето	малка част от времето	никаква част от времето
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
3 сте чувал (а), че вашият сън не е спокоен въртите се неспокойно, чувствате се напрегнат (а), говорите и т.н. ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 сте успявал (а) достатъчно да се наспит, за да се чувствате отпочинал(а) когато се събудите сутрин?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 сте се събуждал (а) поради затруднено дишане или главоболие?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 сте се чувал (а) сънлив (а) или ви се е досивало през деня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 ви е било трудно да заспите?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 сте се събуждали по време на сън и ви е било трудно да заспите отново?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 ви е било трудно да стоите буден(а) през деня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 сте хъркал (а) по време на съня си?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 сте дремвал (а) (за 5 или повече минути) през деня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 сте спал (а) толкова, колкото ви е било необходимо?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ХІІ. БІБЛІОГРАФІЯ

1. Брогли, Я., Петкова, Л. Статистически методи в спорта. Медицина и Физкултура, София, 1988, 119 с.
2. Гергинова, В., Рашков, Р., Миланов, И. Фибромиалгичен синдром, Българска неврология, 2004, 4, 162-168.
3. Коларов, Зл. Ревматична болка. Ръководство за специалисти. София, МЛН, 2003.
4. Коларов, Зл., Коларов, Р. Приложение на наркотичните аналгетици за лечение на острата и хроничната ревматична болка. Актуални проблеми в ревматологията. София, ЦМБ, 2006, 192-201.
5. Миланов, И. Болки в гърба. София, 2002, 48-49.
6. Миланов, И. Болка. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и физкултура, София, 2007, 69-75.
7. Миланов, И., Болка. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 90-99.
8. Рашков, Р. Мидокалм в лечението на фибромиалгичния синдром – нов принцип на действие. Актуални проблеми в ревматологията. София. ЦМБ. 2006, 170-176.
9. Рашков, Р., Шейтанов, Й. Практическо ръководство по ревматология. София, Център за информация по медицина, 2002, 186-187.
10. Alarcon-Segovia, D., Ramos-Niembro, F., Gonzalez-Amaro, R.F. One thousand private rheumatology patients in Mexico City (letter). Arthritis Rheum. 1993, 26, 688-689.
11. Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Benedito-Silva, A.A. et al. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. Pain. 2003, 104, 665-672.
12. Alnigenis M. N. Y., Barland, P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. Clin Exp Rheumatol 2001, N°19, 205, 210.
13. Alnigenis, M. N., Bradley, J. D., Wallick, J. et al. Massage therapy in the management of fibromyalgia: a pilot study. J MuscSkeletal Pain. 2001, 9, 55-68.

14. Anderberg, U. M., Forsgren, T. Et al. Personality traits according to the Temperament and Character Inventory (TCI) in female fibromyalgia syndrome patients, *Nord J Psychiatry*. 1999, 53, 353-359.
15. Armitage, P. *Statistical methods in medical research*. Blackwell Scientific Publications, Oxford. Edinburg. 1971, 504 pp.
16. Armstrong D. J. *Clin Rheum* 2007, 26(4), 551-554.
17. Armstrong, R. B., Warren, J. A. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med*. 1991, 12, 184-207.
18. Arnold, L. M. Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromialgia. Arthritis Res and Therapy*. 8, 2006, 212.
19. Arnold, L., Goldenberg, D. L. Et al. Gabapentin in the Treatment of Fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthr Rheum*, 56, 4, 2007, 1336-1344.
20. Arnold, L. M., Hess, E. V. et al. A randomized, placebo-controlled, double blind, flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*, 2002, 112, 191-197.
21. Arnold, L. M., Hudson J. L., Hess, E. V. Familial study of fibromyalgia. *Arthr Rheum* 2004, 50, 944-952.
22. Arnold L. M., Iyengar S. K., Khan, M. A. Genetic lincage of fibromyalgia to the serotonin receptor 2A region on chromosome 13 and the HLA region on chromosome 6. *Arthritis Rheum* 2003, S 505.
23. Bates, D. W., Schmitt, W., Buchwwald, D., Ware, N. C., Lee, J., Thoyer, E., Kornish, R. J., Komaroff, A. L. Prevalence of fatigue and cronic fatigue syndrome in a primary Care practice. *Arch Intern Med*. 1993, 153, 24: 2759-2765.
24. Baumgartner, E., Finckh, A. Et al. A six-year prospective study of a cohort of patients with fibromyalgia. *Annals of Rheum Dis*. 2002, 61, 644-645.
25. Bennett, R. M., Clark, S. R., Campbell, S. M. et all. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with FM. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography and measurement of platelet α_2 -adrenergic receptors. *Arthritis rheum*. 1991, 34; 264-269.

26. Bennett, R. M., Clark, S. C., Walczyk et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998, 104, 227-231.
27. Bennett, R. M. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *J Funct Synd.* 2001, 1, 79-92.
28. Bennett, R. M. The contribution of muscle to the generation of fibromyalgia symptomatology. *J Musculoskel Pain.* 1996, 4, 35-59.
29. Bibolotti, E., Borghi, C., Pasculli, E., Regoli, F., Tavoni, A., Baroni, L., Castrogiovanni, P. Fibrositis: A double blind comparison of maprotilin, ludiomil, chlomidamine and placebo. *J Clin Trials.* 1986, 23, 269-280.
30. Blotman, F., Branco, J. Fibromyalgia. 2007.
31. Blotman, F., Branco J. Fibromyalgia. Treatments. 2007, 173-199.
32. Branco, J. C., Tvaes, V., Abreu, I., Correia, M. M., Caetano, J. A. M. HLA studies in Fibromyalgia. *J Musculoskel pain.* 1996, 4(3) 21-27.
33. Brattberg, G. Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *Eur J Pain.* 1999, 3, 235-244.
34. Briggs, N. C., Levine, P. H. A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia, and myalgic encephalomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1994, 18, S32-S42.
35. Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., Henry, B., Wormsley, S. B., Geiger, A., Ablashi, D. V., Salahuddin, S. Z., Saxinger, C., Biddle, R., et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Ann Intern Med.* 1992, 116, 2, 103-113.
36. Buchwald, D., Komaroff, A. L. Review of laboratory findings for patients with chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis.* 1991, Suppl. 1, S12-S28.
37. Buchwald, D., Umali, J., Pearman, T., Kith, P., Ashley, R., Wener, M. Postinfectious chronic fatigue : a distinct syndrome? *Clin Infect Dis.* 1996, 23, 2, 385-387.
38. Buskila, D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12, 113-123.

39. Buskila, D. Feter, P. Harman-Bochm I et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheum* 1993, 40, 446-52.
40. Buskila D., Henriksson, C., Henriksson, K. G., Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Da Silva P., Danneskiold-Samsøe, B., Dincer, F., Kosek, E., Longley, K., McCarthy, G. M., Perrot, S., Puszczewich, M., Sarzi-Puttini, P., Silman, A., Späth, M., Choy, E. H. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008, 67, 536-541.
41. Buskila D., Neumann L., Carmi R. Analysis of genetic aspect in fibromyalgic families. *J Musculoskel Pain*, 1995, (3) suppl 1 :50.
42. Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A. Press J Pain. Sensitivity in Prematurely Born Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003, 157, 1079-1082.
43. Campbell, S. M., Clarks, S., Tindall, E. A. Forehand, M. E., Bennett, R. M., Clinical characteristic of fibrositis. A Blindet controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*. 1983, 26, 817-824.
44. Carette, S., Bell, M. J., Reynolds, W. J. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1994, 37, 32-40.
45. Carette, S., Mc Cain, G. A., Bell, D. A. Evaluation of amitriptyline in primary fibromyalgia. A double-blind, placebo-controlled study. *Arth Rheum*. 1986, 29, 665-669.
46. Cecchini, A. Proietti, Sandrini, G., Fokin, Iv., Moglia, A., Nappi, G. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia*. 2003, 23 (s1), 33-41.
47. Chardran, A., Schaefer, C., Ryan, K., McNet, M., Zlateva, G. J. The comparative economic burden of mild, moderate and severe fibromyalgia. Result from the retrospective chart review and cross-sectional survey of working-Age US Adults Manag care *Pham*. 2012, 18, 6, 415-426.
48. Ciapparelli, A., Bazzichi, L., Consoli, G., Marazziti, D., Dell'Osso C. M. et al. The impact of psychiatric comorbidity on health-related quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Neuropsych*. 2008, 5, 217-224.

49. Clark, S., Tindall, E., Bennett, R. M. A double-blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol.* 1985, 12, 980-983.
50. Crofford, L. J., The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis perturbation in patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 1583-92.
51. Crofford, L., Rowbotham, M., Mease P. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 1264-1273.
52. Cedraschi, C., Desmeules, J., Rapiti, E. et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis,* 2004, 63, 290-296.
53. Dauvilliers, J., Touchon, J. Le sommeil du fibromyalgiques: revue des donees cliniques et polygraphiques. *Neurophysiol Clin,* 2001, 31, 18-33.
54. Demirbag, C., Ogusonzul, F. Effect of education and exersice of pain, depression and quality of life in patients with Fibromyalgia. *Health Med,* 2012, 6, 961 – 970.
55. Dobkin, P., L., Abrahamowicz, M., Fizcharles, M., A. Maintenance of exercises in women with fibromyalgia. *Arthritis Care Res,* 2005, 53, 724-731.
56. Donmez, A. Fibromyalgia syndrome, MSS and common chronic pain. Okuayanus publishing, Istanbul. 2000, Oral E. T. Yesincbursa Editors.
57. Drewes, A., M., Andreasen, A., Jennum, P. et al. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1991, 20, 288-293.
58. Eisinger, J. Fibromyalgie& non-entite ou agent double? *Rev Med Int.* 2001, 22, 809-811.
59. Eisinger, J., Marsan, E., Mecstron, K., Zacarian, H., Roussel, P. Les fibromyalgies. Hypoteses physiopathologiques. *Reflexions Rhum.* 2002, 51, 8-9.
60. Eisinger, J., Dupond, J. L., Corrone, D. J., Anomalies de la glycolyse ou cours des fibromyalgies. *Etude biologyque et therapeutique.* Lyon med. 1996, 32, 2180-2181.
61. Ellrich, J. Trigeminal nociceptive reflexes. *Mov Disord* 2002. 17 suppl. 2, 41-44.
62. Epstein S. A., Kay, G. Psychiatric disorder in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999, 40, 57-63.

63. Farber, L., Stratz, Th., Bruckle, W. et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia, a highly selective and competitive 5HT 3 receptor antagonist. German fibromyalgia study group. *Scand J Rheumatol. Suppl.* 2000, 113, 49-54.
64. Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F. et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) (editorial). *J Rheumatol.* 1990, 17, 869-872.
65. Fischer, P., Greenwood, A., Huskisson, E. C. et al. Effects of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia) *Br Med J* 1989, 299, 365-366.
66. Fischer, A. A. Pressure Threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986, 67, 836-838.
67. Forseth, K., Gran, J. The prevalence of fibromyalgia among woman aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992, 21, 74-78.
68. Frank Bn, Bondy B. Multinational analysis of serotonin receptor genes & HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2004, 32, 425-438.
69. Fye K. H., Whiting O'Keefe et al. Absence of abnormal Epstein-Barr virus serologic findings in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988. 31, 1455-1456.
70. Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994, 121, 953-959.
71. Gerdreau, R. M. et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005, 32, 1975-1985.
72. Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, H. M. et al. Altered pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 1994, 58, 185-193.
73. Ginsberg, F., Mancaux, A., Joos, E., Vanhove, P., Famaey, P. A randomized placebo-controlled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain.* 1996, 4, 37-47.
74. Goldenberg, D.,L. Fibromyalgia. In: Klippel, J, H., Dieppe, P. A. Eds *Rheumatology.* Mosby, London. 1994, 5, 16, 1-12.

75. Goldenberg, D., L. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA*. 1987, 257, 2781-2787.
76. Goldenberg D. L. Fibromyalgia: Myth or pathology? *Rheumatol Europ*. 1995; suppl 2; 273-274.
77. Goldenberg, D. L., Felson, D. T., Denerman, H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1986, 29, 1371-1377.
78. Goldenberg, D. L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol*. 1996, 8, 113-123.
79. Gowans, S. E., deHueck, A., Voss, S. et al. Effects of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001, 45, 519-529.
80. Gowans, S. E., deHueck, A., Voss, S. et al. Six-month and one-year follow up of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2004, 51, 890-898.
81. Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M. et al. Functional Magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arth Rheum*. 2002, 46, 1333-1343.
82. Griep, E. N., Boersma, J. W. et al. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J. Rheumatol*. 1993, 25, 1374-1381.
83. Gupta, A., McBeth, G., Macfarlane, R., Morriss, C., Ray, D., Chiu, Y. H., Silman, A. Pressure pain thresholds and tender point counts as predictors of new chronic widespread pain in somatising subjects. *Ann rheum dis*. 2007, 66, 517-521.
84. Haanen, H., Hoenderdos, H., van Romunde, J. et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1991, 18, 72-75.
85. Hamaty D., Valentine J. L., Howard, R. et al. The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patient with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-month study. *J Rheumatol*. 1989, 16 (suppl 19) 164-168.
86. Hannonen, P., Malminiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri R., Roponen, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline

- in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *British J of Rheum.* 1998, 37, 1279-1286.
87. Haron, L. A., Bradley, L. A., Alarcon, G. S. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness, *Arthritis Rheum.* 1996, 39, 436-445.
88. Hermann, D. J. Know the memory. The use of questionnaire to assess and study memory. *Psychol Bull.* 1982, 92, 434-452.
89. Heymann, R. E., Helfenstein, M., Feldman, D. A double blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheum.* 2001, 19, 697-702.
90. Holman, A. J., Myers, R. R. A randomized, double-blind. Placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 2495-2505.
91. Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gantz, M. M., Komaroff, A. L., Schonberger, L. B., Straus, S. E., Jones, J. F., Dubois, R. E. Cunningham Rundles., Pahwa, S. et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988, 108, 3, 387-389.
92. Houvenagel, E. La Fibromyalgie: concepts pathogeniques. *Rev Rhum.* 1998, 60, 223-228.
93. Houvenagel, E., Forzy, G., Leloire, O. et al. Les monoamines du liquide cephalo-rachidien dans la fibromyalgia primitive. *Rev Rhum.* 1990, 57, 21-23.
94. Interne Beetham, P. Diagnosis and management of fibrositis syndrome and psychogenic rheumatism. *Med Clin North Am.* 1979; 63: 433-439.
95. Jacobson, L., Manthorpe, R. The commonest rheumatic complaints of over six weeks' duration in a Twelve-month period in a defined Swedish population. *Scand J Rheum.* 1989, 18, 353-360.
96. Johansson, G., Risberg, J., Rosenhall, U. et al. Cerebral dysfunction in fibromyalgia: evidence from regional cerebral blood flow measurement, otoneurological tests and cerebrospinal fluid analysis. *Acta Psyc Scand.* 1995, 91, 86-94.
97. Jurell, K. C., Zanetos, M. A., Orsinelli, A. et al. A study of thyroid function and symptoms. *J Musculoskel Pain.* 1996, 4(3), 49-60.

98. Kirmayer, L. J., Robbins, J. M., Kapusta, M. A. Somatisation and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psych.* 1988, 145, 950-954.
99. Kirmayer, L. J., Robbins, J. M., Kapusta, M. A. Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psych.* 1988, 145, 950-954.
100. Klein, R., Berg, P. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res.* 1995, 1, 21-26.
101. Knipping, A. *Clinic of rheumatology.* Friesland. 1995.
102. Knupp, L. B., La Rocca, N. G., Scheinberg, L. C. The fatigue severity scale, Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989, 46, 1121-1123.
103. Komaroff, A. L., Fagioli, L., Geiger, A. M., Doolittle, T. H., Lee, J., Kornish, R. J., Gleit, M. A., Guerriero, R. T. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1996, 100, 1, 56-64.
104. Kosek, E., Ekholm, J., Hansson, P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenetic mechanism. *Pain.* 1996, 68, 357-393.
105. Krusz, J. K. Chronic headache pain: Managing migraine and chronic daily headache. *Clinical courier,* 2006, 24, N32, 12.
106. Levine, P. H., Snow, P. G., Ranum, B. A., Paul, C., Holmes, M. J. Epidemic neuromyasthenia and chronic fatigue syndrome in West Ontario, New Zealand. A 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 1997, 157 (7), 750-754.
107. Lloyd, A. R., Hickie, I., Boughton, C. R., Spencer, O., Wakefield, D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in Australian population. *Med J Aust.* 1990, 153, 9, 522-528.
108. Lynn, S. J., Rhene, J. W. *Dissociation.* New York. Guilford Press. 1994.
109. Martin, S., Chandran, A., Zografos, L., Zlateva, G. Evaluation of the impact of FM on patients sleep and the content validity of two sleep scales. *Health and quality of life outcomes.* 2009, 7, 64 – 71.
110. Masi, A. T. Review of the epidemiology and criteria of fibromyalgia and myofascial pain syndromes: Concepts of illness in population as applied to dysfunctional syndromes. *J Musculoskel Pain.* 1993, 1(3/4), 113-136.

111. Mejjad, O. Fibromyalgie: Tableau clinique. Comment faire le diagnostic? *Reflexion Rhum.* 2002, 9, 11.
112. Mikkelsen, M., Latikka, P., Kautiaine, H. et al. Muscle and bone pressure threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992, 27, 303-347.
113. Moldofsky, H., Scarisbrick, P. et al. Musculoskeletal symptoms and non REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975, 37, 341-351.
114. Moldofsky, H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989a, 15, 91-103.
115. Mazanec, D. J. First year of rheumatologist in private practice (letter). *Arthritis Rheum* 1982, 25, 718-719.
116. Mountz, J. M., Bradley, L. A., Modell, J. G. et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold. *Arth Rheum.* 1995, 38, 926-938.
117. Muller-Ehrenberg, H. World congress of myopain, 2010.
118. Muller, W., Stratz, Th. Results of the intravenous administration of tropisetron in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol suppl.* 2000, 113, 59-62.
119. Nampiaparampil, D., Shmerling, R. A review of Fibromyalgia. *The American J of manag care.* 2004, 1, 794-800.
120. Neeck, G., Riedel, W., Thyroid function in patient with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992, 19, 1120-1122
121. O'Malley, P. G. et al. Treatment of Fibromyalgia with antidepressant. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000, 15, 659-666.
122. Pontefract A., Fisk, J. D., Ritvo ,P. G. The impact of fatigue in patient with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994, 21, 9-14.
123. Poskanzer, D. C., Henderson, D. A., Knukle, C. et al. Epidemic neuromyasthenia: an outbreak in Punta Gorda, Florida. *N Engl J Med.* 1957, 257, 356.
124. Pratzel, H.G., Alken, R-G., Ramm, S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain.* 67, 1996, 417-425.

125. Quijada- Carrera, J., Valenzuela-Castano, A. et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 1996, 65, 221-225.
126. Raspe H., Baumgarther, C. The epidemiology of the fibromyalgia syndrome (FMS): Different criteria-different results. *J Musculoskel Pain*. 1993,1(3/4), 149-152.
127. Richards, M., Scott, D. L. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ*. 2002, 325, 185-189.
128. Rimm, A. A., Hartz, A. J., Kalbfleis, J. H., Anderson, A. J., Hoffmann, R. G. Basic biostatistics in medicine and epidemiology. Appleton Century Crofts. New York. 1980, 353.
129. Ropper, A. H., Brown, R. H. Pain. In: Adams and Victor's Principles of Neurology- 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc. 2005, 111-128.
130. Russell, L. Y., Fletcher, E. M., Michalek, J. E. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double blind placebo study. *Arthritis Rheum*. 1991, 34, 552-560.
131. Russel, I. Y., Kamin, M., Sager, D. Efficacy of ultram/tramadol hydrochloride treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study /abstract/. *Arthritis rheum*. 1997, 40, S 117.
132. Russel, I. J., Michael, J. E., Xiao, Y. et al. Therapy with a central α_2 -adrenergic agonist (tizanidine) decreases cerebrospinal fluid substance P, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the symptoms of the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002, 46, (supplement 9): S 614.
133. Russell, I. J. Fibromyalgia syndrom: approach to Management. *CNS Spectr*. 2008, 13, 3 (Suppl.5), 27-33.
134. Russel I. J., Vaeroy, H., Javors, M., Nyberg, F. Cerebrospinal fluid biogenic amino-metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992, 35, 550-556.
135. Salemi, S., Rethage, J., Wollina et al. Detection of IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor α in scin of patients with fibromyalgia. *J Reumatol*. 2003, 30,146-150.

136. Saulino, M. F. Acute and chronic pain: Balanced pharmacotherapy for refractory patients. *Clinical courier*, 2006, 24, N32, 12.
137. Sayar, K., Aksu, G., Ak, I., Tosun, M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia, *Ann Pharmacotherap.* 2003, 37, 1561-1565.
138. Scharf M, B., Baumann, M., Berkokwitz, D. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003, 30, 1070-1074.
139. Schwob, M. *La Douleur.* Dominos Flammarion. Paris, 1994.
140. Smart, P., Waylonis, G., Hackshaw. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *American J Phys Med Rehab.* 1997, 76, 231-234.
141. Silverman, S., Evanv, E. et al. Toward characterization and definition of fibromyalgia severity. *BMC Musculos Dis.* 2010, 11:86.
142. Sola, A. E., Kuitert, J. H. Myofascial trigger point pain in the neck and shoulder girdle. *Northwest Med.* 1955, 54, 980-984.
143. Sola, A. E., Rodenberger, M. L., Gettys, B. B. Incidence of hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. *Am J Psych Med.* 1955, 34, 585-590.
144. Spiegel, D. Trauma, dissociation and memory. *Annual New York Academy of Science.* 1997, 521, 225-237.
145. Srinivas, G., Clauw D. *Drugs of today.* The management of fibromyalgia. 2004, 40(6), 539-554.
146. Staud, R. The Abnormal Central pain processing mechanism in patients with fibromyalgia. *Fibromyalgia Frontiers.* 2002, 10, 3, 18.
147. Thomas, E., Blotman, F. La fibromyalgie en 2002. *Reflexion rhum.* 2002, 51, 7-16.
148. Thomas, E., Blotman, F. Prise en charge de la fibromyalgie. *Refl Rhum.* 2002, 9-14.
149. Thorsten, G., Daniel, J., Masilo, A. B., Dawid, A. The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI of pain processing in patient with fibromyalgia. *Chronic pain and fatigue research group.* University of Michigan health system. *Arthritis News.* presentation 527.
150. Tomkins, G. E., Jackson, J. L. et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 1999, 14(suppl, 2), 75.

151. Travell, J. G., Simons, D. G. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore:Williams&Wilkins. Baltimore, 1983.
152. Tunks, E., McCain, G. A., Hart, L. E. et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol.* 1995, 22, 944-952.
153. Turk, D. C., Robinon, J. P., Burwinkle, T. Prevalence of fear of pain and activity in patient with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2004, 5, 483-490.
154. Vaeroy, H., Helle, R., Forre, O. Elevated CSF level substance P and High incidence of Raynaud phenomenon in patient with fibromyalgia: new feature for diagnosis. *Pain.* 1988a, 32, 21-26.
155. Valim, V., Oliveira, L., Suda, A. et al. Aerobic fitness in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003, 30, 1060-1069.
156. Van Denderen J. C., Boersma, J. W., Hollander, A. P. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): Is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol.* 1992; 21:35- 37.
157. Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J., Rao, G. A double blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Human psychopharmacology.* 2004, 19, S27-S35.
158. 16, Wallace, D., Margolin, K. Acute-onset fibromyalgia as a complication of interleukin 2 therapy. *ACR* 1994-S73.
159. Waylonis, G. W., and Neck, W. Fibromyalgia syndrome. New association. *Ann J Phys Med Rehabil.* 1992, 71:347-348; 2000, 21, 571- 579.
160. Wentz, K. Fibromyalgia and self-regulatory patterns, development, maintenance or recovery in women. 2005, Doctoral dissertation at Goteborg University, Sweden.
161. Winer, B. J. Statistical principles in experimental design. Mc Graw-Hill. London. 1970, 672 pp.
162. Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in FM. *Arthr Rheum* 1997, 40, 1560-70.
163. Wolfe, E., Cathey, M.A. The epidemiology of tender points: A prospective study of 1520 patients. *J Rheumatol* 1985, 12; 1164-1168.

164. Wolfe, F. Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. *Am J Med.* 1986, 81(suppl 3A), 99-106.
165. Wolfe, F. Fibromyalgia: The clinical syndrome. *Rheum.Dis Clin North Am.* 1989, 15, 1-18.
166. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 160-172.
167. Wolfe, F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *ARD.* 1997, 56, 268-271.
168. Yacizi, K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with back and neck pain. *Clinical psychiatry.* Yacizi. 2003, 6, 95-101, 2012.
169. Yavuzer, G., Kapakdeveci, A., Arasil, A., Elhan, T. Moclobemid treatment in primary fibromyalgia syndrome. *Eur J Phys Med Rehabil.* 1998, 8, 35-38.
170. Yunus, M. B., Masi, A. T., Aldag, J. C. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1989, 16, 527-532.
171. Yunus, M. B., Dailey, J. W., Masi, A. T., Jobe, C. Plasma tryptophan and aminoacids in primary fibromyalgia& A cotrolled study. *J Rheumatol.* 1992a, 19, 90-94.
172. Yunus, M. B., Young, C. S., Saeed, S. A. et al. Positron Emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Care Res.* 2004, 597.
173. Zijlstra, T. R., Barendregt, P. J., Van de Laar, M. A. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2002, 46 (supplement 9) : S105, 1, 513-516.
174. Zwart, J., Sand, T. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. *Headache.* 1995, 35, 338-343.

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.

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.

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

1. **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; 39-41, 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

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