

# REHABILITACIJA OSEB S SINDROMOM KRONIČNE RAZŠIRJENE BOLEČINE - SINDROMOM FIBROMIALGIJE *REHABILITATION OF PERSONS WITH CHRONIC WIDESPREAD PAIN/FIBROMYALGIA SYNDROME*

asist. Helena Jamnik, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

## Povzetek

Sindrom kronične razširjene bolečine oziroma sindrom fibromialgije je pogosta motnja, ki sodi med funkcionalne bolečinske sindrome, katerih etiologija je slabo pojasnjena, zdravljenje pa povezano z visokimi neposrednimi medicinskimi stroški in posrednimi stroški, kot so bolniški stalež ali invalidske upokojitve. V prispevku je predstavljen pregled literature z dokazi podprte medicine za terapevtske ukrepe (Medline, The Cochrane Collaboration, US American National Guideline Clearinghouse). V zadnjih letih so tri skupine strokovnjakov pripravile z dokazi podprte smernice za obravnavo oseb s sindromom fibromialgije: smernice American Pain Society – APS, smernice European League Against Rheumatism – EULAR ter smernice Association of the Scientific Medical Societies in Germany – AWMF. Smernice se med seboj razlikujejo zaradi razlik v metodologiji pri kategorizaciji dokazov in v sestavi skupin strokovnjakov. Smernice APS in AWMF ugotavljajo najvišjo raven dokazov za ukrepe, kot so aerobna vadba, vedenjsko-kognitivna terapija, zdravljenje z amitriptilinom in multidisciplinarna obravnava, smernice EULAR pa za serijo farmakoloških ukrepov. Pregledu smernic so dodane še ugotovitve raziskav, ki so bile objavljene v literaturi po izidu zadnjih smernic, ki dodatno potrjujejo učinkovitost nekaterih farmakoloških ukrepov, aerobne vadbe in multidisciplinarne obravnave, zavračajo pa učinkovitost akupunkture.

## Ključne besede:

sindrom kronične razširjene bolečine, fibromialgija, z dokazi podprta medicina, smernice, pregled literature

## Summary

*Chronic widespread pain/fibromyalgia (CWP/FS) is a common disorder among functional pain syndromes of undefined aetiology, associated with high direct medical costs and indirect costs such as sick leave and disability pension. Literature searches up to January 2010 of the US American National Guideline Clearing House, Medline and Cochrane Collaboration were conducted. Three evidence-based guidelines for the management of FS were identified: The American Pain Society (APS) (2005), the European League against Rheumatism (EULAR) (2007), and the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (2008). Inconsistencies across guidelines were noticed, attributable likely to the differences in evidence categorisation and composition of the panels. APS and AWMF revealed the highest level of evidence for aerobic exercise, cognitive-behavioural therapy, amitriptyline, and multicomponent treatment, while EULAR identified highest level of evidence for a set of pharmacological treatments. The literature published subsequently to the guidelines demonstrated some more evidence for the effectiveness of certain pharmacological treatments, aerobic exercise and multidisciplinary treatment, and ineffectiveness of acupuncture.*

## Key words:

*chronic widespread pain syndrome, fibromyalgia, evidence-based medicine, guidelines, literature review*

## UVOD

Sindrom kronične razširjene bolečine (SKRB ali v angleščini CWP – chronic widespread pain) je pogosta motnja, ki prizadene predvsem gibala, telesnim simptomom pa so pridružene še motnje duševnih funkcij. Kriteriji ACR (American College of Rheumatology) opredeljujejo SKRB kot vsaj 3 mesece trajajočo bolečino, ki zajema pojavljanje bolečine v vsaj dveh kvadrantih na nasprotnih straneh telesa, oziroma na levi- desni strani telesa, nad- pod nivojem pasu, ter aksialno (1). Sindrom fibromialgije (SF) je težavnejša oblika SKRB (2), diagnoza je potrjena, če poleg razširjenosti bolečine potrdimo še vsaj 11 od 18 bolečih fibromialgičnih točk.

SKRB/SF je bolezensko stanje, ki je povezano z visokimi neposrednimi medicinskimi stroški in posrednimi stroški, kot so bolniški stalež in invalidske upokojitve (3, 4), zato veliko zanimanje za učinkovite strategije zdravljenja ne preseneča.

Doslej je bilo objavljenih troje z dokazi podprtih smernic za obravnavo oseb s SF: smernice American Pain Society – APS (5), smernice European League Against Rheumatism – EULAR (6) ter smernice Association of the Scientific Medical Societies in Germany – AWMF (7, 8). Smernice se po izsledkih nekoliko razlikujejo zaradi razlik v metodologiji ter pri sestavi skupin strokovnjakov.

Smernice EULAR so pripravljali samo zdravniki, pri vrednotenju dokazov so se oprli le na klinične raziskave, metaanalize randomiziranih kliničnih poskusov (RKP) niso vključevali. V pripravljanje smernic APS in AWMF pa so bili vključeni tudi strokovnjaki iz drugih strok, upoštevali pa so tudi metaanalize ter sistematične pregledne članke (primerjava kategorizacij dokazov, ki so jih upoštevali pri pripravi posameznih smernic je navedena v tabeli 1). Zato so si izsledki APS in AWMF podobni, smernice EULAR pa se občutno razlikujejo. Smernice EULAR določajo kot dokaz najvišje ravni placebo kontrolirano raziskavo, kar je primerno predvsem za raziskave s področja farmakoloških ukrepov, za raziskave, ki obravnavajo nefarmakološke ukrepe pa bistveno manj (10). Posledica tega je, da so se na vrhu najbolj priporočljivih ukrepov EULAR smernic znašli le farmakološki ukrepi, smernice APS in AWMF pa kot prve izbrane postopke zdravljenja navajajo večinoma nefarmakološke ukrepe. Upoštevat je treba tudi čas nastanka posameznih smernic. Smernice AWMF so najnovejše in so v analizo vključile tudi raziskave, ki v letih, ko sta pripravljali smernice drugi dve skupini strokovnjakov, še niso bile objavljene.

V prispevku so torej predstavljene ugotovitve zgoraj omenjenih smernic ter njihova medsebojna primerjava, dodane pa so še ugotovitve novjših raziskav, ki v analize teh smernic še niso bile vključene.

**Tabela 1:** Primerjava kategorizacij dokazov glede na posamezne smernice

Ravni dokazov	APS (kriteriji po priporočilu Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, Public Health Service) (8)	EULAR (novo oblikovani kriteriji)(6)	AWMF (Oxfordski kriteriji) (9)
I	Metaanaliza več kakovostnih RKP	Randomizirana placebo kontrolirana dvojno slepa raziskava	Ia sistematični pregled kakovostnih RKP Ib posamezna RKP
II	Dobro načrtovan RKP	Randomizirani slepi navzkrižni poskusi	IIa sistematični pregled kakovostnih kohortnih raziskav IIb posamezna kohortna raziskava
III	Dobro načrtovani poskusi brez randomizacije, kohortne študije z eno skupino (tipa pred-po ali časovne vrste), študije z izenačenimi kontrolami	Randomizirane enojno slepe raziskave	IIIa sistematični pregled študij primerov in kontrol IIIb posamezna študija primerov in kontrol
IV	Dobro načrtovane neeksperimentalne raziskave	Randomizirane placebo nekontrolirane raziskave ali nerandomizirane enojno slepe raziskave	Serije primerov ali manj kakovostne kohortne in študije primerov in kontrol
V	Opisne raziskave, klinični primeri	Nerandomizirane placebo nekontrolirane raziskave	Mnenja strokovnjakov

## PREGLED NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH TERAPEVTSKIH UKREPOV

Ukrepe, ki jih uporabljamo pri obravnavi bolnikov s SF/SKRB, delimo na farmakološke in nefarmakološke. V

tabeli 2 je predstavljenih večina ukrepov z ugotovljeno ravni dokazov, ki so jih obravnavale v uvodu navedene smernice.

Tabela 2: Preglednica ukrepov

	APS	EULAR	AWMF
Telesna vadba	I	II	Ia
Vedenjsko-kognitivni trening	I	IV	Ia
Multidisciplinarna obravnava	I	IV	Ia
Hidrogimnastika v topli vodi	II	I	IIb
Hipnoza	II	/	IIb
Masaža	II	/	IIb
Tramadol	II	I	IIb
Opioidi	III	IV	IV
Antikonvulzivi (pregabalin)	II	I	IIb
Fluoksetin	II	I	IIb
Duloksetin	II	I	IIb
Amitriptilin	I	I	Ia
Akupunktura	II	/	Ia (za neučinkovitost)
Infiltracije prožilnih točk	III	/	IV

## Nefarmakološki ukrepi

### Ocena stanja

Osebe s SF/SKRB moramo kompleksno ocenjevati, vključeno mora biti ocenjevanje bolečine, ocenjevanje funkcionalnega stanja in psihosocialnih dejavnikov, saj samo z vsestransko oceno stanja lahko načrtujemo učinkovito oskrbo. Priporočilo temelji na mnenju strokovnjakov EULAR in APS (5, 6).

### Multidisciplinarni programi

Vključevanje oseb s SKRB/SF v raznovrstne multidisciplinarne programe obravnave, s kombiniranimi farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi, je splošna praksa, ki je po mnenju smernic EULAR slabo podprta s kakovostnimi dokazi (11). Smernice APS in AWMF navajajo za te ukrepe dovolj dobre dokaze (I, Ia) in priporočilo najvišje stopnje (12, 13). Najnovejša metaanaliza randomiziranih kontroliranih poskusov (RKP) pa navaja dokaze na najvišji ravni (I) v prid učinkovitosti večkomponentne obravnave, ki vsebuje vsaj en postopek zdravljenja s področja psiholoških ukrepov in edukacije in vsaj eno obliko telesne aktivnosti (31).

### Individualno prilagojena telesna vadba: aerobna vadba in vaje za moč

Raziskave, ki so bile opravljene s skupinami bolnikov s SF, potrjujejo ugoden vpliv predvsem aerobne vadbe (14). Skupina strokovnjakov, ki je pripravila smernice EULAR navaja, da kljub temu, da so raziskave z redkimi izjemami (15, 16) slabše kakovosti, priporočajo različne oblike telesne vadbe, prilagojene posebnostim bolnika. Smernice APS in AWMF navajajo za te ukrepe dokaze na najvišji ravni.

Cochranova pregledna raziskava, ki ni bila vključena v analize smernic, navaja dokazano učinkovitost nadzorovane aerobne vadbe (17).

### Hidrogimnastika v topli vodi

Več priporočil pri obravnavi oseb s SF priporočajo hidrogimnastiko v topli vodi (13, 18). Priporočila slonijo na kakovostnih raziskavah, ki so vključevale osebe SKRB z izpolnjenimi kriteriji za SF ali brez njih (19-22).

### Kognitivno-vedenjska terapija (KVT)

Raziskave, ki poročajo o učinkovitosti vedenjsko-kognitivne terapije kot samostojnem ukrepu pri osebah s SF (23, 24), so slabše kakovosti. Trdnjše dokazi o učinkovitosti KVT obstajajo za druge kronične bolečinske sindrome nejasne etiologije (25). Skupina strokovnjakov, ki je pripravljala smernice EULAR, se je odločila potrditi priporočilo za uporabo KVT pri osebah s SKRB/SF (6). Smernice APS in AWMF navajajo za te ukrepe dokaze (I, Ia) in priporočila najvišje stopnje.

### Masaža

Vse smernice navajajo za ta ukrep raven dokazov II oz. IIb, kar temelji na enem, dobro načrtovanem RKP (26). Sim in Adams (2002) v pregledni raziskavi o nefarmakoloških ukrepih pa ugotavljata, da iz ugotovitev do sedaj opravljenih raziskav ni mogoče podajati zaključkov o učinkovitosti tega postopka zdravljenja (27).

### Akupunktura

Medtem ko smernice APS priporočajo ta ukrep kot samostojnega, ga smernice AWMF v takšni obliki odsvetujejo. Smernice EULAR ne obravnavajo tega ukrepa. Mayhew v pregledni raziskavi na podlagi razpoložljivih dokazov ne priporočajo njegove uporabe (28).

### Infiltracija prožilnih točk

Smernice APS ta ukrep priporočajo, smernice AWMF pa ne. Ugotovljeno je, da so infiltracije prožilnih točk učinkovitejše pri osebah z regionalnim bolečinskim sindromom, pri osebah s SKRB/SF pa bistveno manj (29). Smernice EULAR tega ukrepa ne obravnavajo.

### Hipnoza

Smernice APS in AWMF priporočajo zdravljenje s hipnozo. Haanen s sodelavci je ugotavljal večjo učinkovitost zdravlje-

nja s hipnozo v primerjavi s fizioterapijo, katere vsebina pa ni bila standardizirana (30). Smernice EULAR tega ukrepa ne obravnavajo.

predvsem izbor tistih ukrepov, za katere velja z dokazi podprta učinkovitost.

## Farmakološki ukrepi

### Tramadol

Vse smernice priporočajo uporabo tramadola za obvladovanje bolečine, dokazi temeljijo na dveh RKP (32, 33). Obe raziskavi navajata vpliv na zmanjšanje bolečine, ena pa tudi na izboljšanje funkcijskih sposobnosti pri bolnikih (33).

### Nesteroidni antirevmatiki, opioidi

Smernice APS odsvetujejo uporabo nesteroidnih antirevmatikov kot samostojni prvi izbrani ukrep (34–36). Uporaba je smiselna le kot občasna dopolnitev drugim zdravilom (34). Vse smernice odsvetujejo uporabo opioidov, priporočilo pa sloni le na mnenju strokovnjakov (5, 6), saj kliničnih raziskav o tem ni. Podobna mnenja so bila podana tudi v drugih preglednih člankih (37).

### Antidepresivi

Antidepresivi (triciklični antidepresivi, SSRI, SNRI) zmanjšujejo intenzivnost bolečine, izmerjeno z lestvico VAS (5, 6). V raziskavi o učinkih duloksetina, ki je vključevala tudi ocenjevanje funkcionalnega stanja bolnikov, so poročali o ugodnih učinkih zdravila (37). Kot najučinkovitejši so se med vsemi antidepresivi v več raziskavah izkazali triciklični antidepresivi (13, 38, 39).

### Pregabalin

Crafford s sodelavci je poročal o vplivu pregabalina le na bolečino, ker funkcijsko ocenjevanje oseb s SKRB/SF v raziskavo ni bilo vključeno (40). V novejšem, randomiziranem placebo kontroliranem poskusu pa s pomočjo ocenjevalne lestvice FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) navajajo izboljšanje tako na področju bolečine, kot tudi spanja in funkcijskega stanja bolnikov (41).

## ZAKLJUČEK

Kljub nekaterim občutnim razlikam v usmeritvah, ki jih podajajo strokovnjaki v treh z dokazi podprtih smernicah za obravnavo oseb s SF/SKRB, je razumeti enotno priporočilo: kakovostna in učinkovita obravnavo oseb s SF/SKRB terja individualen pristop in začetno ocenjevanje bolnikovih posebnosti, iz česar izhaja uporaba farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov, ki so za posameznika primerni,

### Literatura:

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
2. Coster L, Kendall S, Gerdle B, Henriksson C, Henriksson KG, Bengtsson A. Chronic widespread musculoskeletal pain – A comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain* 2008; 12: 600-10.
3. Boonen A, van den Heuvel R, van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, van der Heijde D, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(3): 396-402. Epub 2004 Jul 22.
4. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1560-70.
5. Buckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowens S, Jackson K, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS), 2005.
6. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskilla, D, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* published online 20 Jul 2007.
7. Klement A, Häuser W, Brückle W, Eidmann U, Felde E, Herrmann M, et al. Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom und chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (General principles of therapy, coordination of medical care and patient education in fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain). *Schmerz* 2008; 22: 283-94.
8. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10.
9. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Dosegljivo na: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025#levels>

10. Thieme K, Turk DC, Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5): 830-6.
11. Karjalainen KA, Hurri H, Jauhiainen M, Koes BW, Malmivaara A, Roine R, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
12. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 714-20.
13. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292(19): 2388-95.
14. Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 77-86.
15. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7357): 185-88.
16. Valim V, Oliveria L, Suda A, Silva L, De Assis M, Neto TB, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1060-9.
17. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD003786.
18. Adams N, Sim J. Rehabilitation approaches in fibromyalgia. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 711-723.
19. Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmen M, Ekdahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol* 2000; 27: 2473-81.
20. Altan L, Bingol U, Aykac M, Koc Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2004; 24: 272-7.
21. Jentoft ES, Kvalvik AG, Mengshoel M. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum* 2001; 45(1): 42-7.
22. Yurkuran M, Celiktas M. A randomized, controlled trial of balneotherapy in the treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. *Phys Med Rehabilationsmed Kurortmed* 1996;6: 109-112.
23. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Pelt RA, van Eek H, Heuts PH. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: A randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol* 1996; 23(7): 1237-45.
24. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: A follow-up assessment. *J Rheumatol* 1995; 22: 717-21.
25. Kroenke K, Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: A critical review of controlled clinical trials. *Psychother Psychosom* 2000; 69(4): 205-15.
26. Brattberg G. Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *Eur J Pain* 1999; 3: 235-44.
27. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia. *Clin J Pain* 2002; 18(5): 324-36.
28. Mayhew E. Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(5): 801-4.
29. Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(11): 1161-6.
30. Haanen HCM, Hoenderdos HTW, van Romunde LKJ. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991; 18: 72-5.
31. Hauser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbacher M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2): 216-24.
32. Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(5): 250-7.
33. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
34. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29(11): 1371-7.

35. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: A double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1989; 16(4): 527-32.
36. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester, GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34(5): 552-60.
37. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-84.
38. Baker K, Barkhuizen A. Pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9(5): 301-6.
39. Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 4: 104-13.
40. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.
41. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9(9): 792-805.