

# ZDRAVLJENJE FIBROMIALGIJE

## TREATMENT OF FIBROMYALGIA

doc. dr. Marjan Zaletel, dr. med.

Klinični oddelek za vaskularno medicino in intenzivno nevrološko terapijo, Ljubljana

### Izvleček

Fibromialgija je kronični bolečinski sindrom, za katerega je značilna bolečina po vsem telesu. Prevalenca fibromialgije med prebivalstvom je od 2 do 7 %. Pogosto jo spremljajo pridružene bolezni, kot so depresija, kronična utrujenost, tesnoba. Nova spoznanja o patofiziologiji sindroma fibromialgije kažejo, da bi fibromialgija lahko bila eden od nevropatskih bolečinskih sindromov. Čeprav patogeneza ni popolnoma pojasnjena, gre najverjetneje za periferno ali centralno čezmerno vzdražljivost živčevja v hrbtenjači ali možganskem deblu. Zdravila, s katerimi uspešno zdravimo nevropatske bolečinske sindrome, so bila preizkušena tudi pri fibromialgiji. Ta zdravila vključujejo antidepresive, nevromodulatorje in analgetike. Dopaminski agonisti so primerni za bolnike s fibromialgijo, predvsem takrat, če imajo le-ti še sindrom nemirnih nog. Uporaba običajnih analgetikov za zdravljenje fibromialgije ni priporočljiva. Pri zdravljenju so pomembni tudi nefarmakološki ukrepi.

### Ključne besede:

fibromialgija, nevropatska bolečina, zdravljenje

### Abstract

*Fibromyalgia is a chronic syndrome that is characterized by widespread body pain. The prevalence of fibromyalgia syndrome in the general population is estimated to be 2-7%. Chronic pain is often associated with comorbidities such as depression, chronic fatigue, anxiety. With the new evidence regarding the pathophysiology of the fibromyalgia syndrome, it has been suggested that it may be one of the neuropathic pain syndromes. Although the pathogenesis is not completely understood, it has been suggested that peripheral or central hyperexcitability at the level of spinal cord or brainstem is involved. Drugs that are successful in the treatment of neuropathic pain syndromes have also been tested for fibromyalgia. These medications include antidepressants and other neuromodulators, as well as other analgesics. Dopamine agonists are suitable for patients with fibromyalgia especially if they report restless leg syndrome. The use of conventional analgesics is not recommended. Nonpharmacological measures are also important in fibromyalgia syndrome.*

### Key words:

*fibromyalgia, neuropathic pain, treatment*

## UVOD

Fibromialgija (FM) je kronični bolečinski sindrom, za katerega je značilna bolečina po vsem telesu (nad pasom in pod njim, na desni ali levi strani telesa, ki traja več kot 3 mesece) in bolečina ob pritisku na najmanj enajstih od osemnajstih opredeljenih občutljivih točk, s pritiskom, ki je tako močan, da preiskovalcu pobledi podnohtje (1). FM se lahko pojavlja samostojno ali pa skupaj z drugim kliničnim sindromom.

Kronično bolečino, kot je FM, pogosto spremljajo utrujenost, depresija, motnje spanja, jutranja togost, sindrom čezmerno vzdražljivega črevesa, difuzna bolečina v trebuhu, tesnoba, parestezija na udih, otekanje mehkih tkiv in glavobol (2).

## Povezanost fibromialgije z nevropatskimi bolečinskimi sindromi

Nova spoznanja o patofiziologiji sindroma FM kažejo, da bi lahko bil eden od nevropatskih bolečinskih sindromov (1). Enotna so tudi mnenja o genetski komponenti pri FM. Pri osebi, pri kateri je sindrom FM v družinski anamnezi, je možnost, da se le-ta razvije 8,5-krat večja kot pa revmatoidni artritis (1). Nastanek FM je lahko povezan z genom COMT in tudi s povečano količino snovi P v možgansko-hrbtenjačni tekočini pri bolnikih s fibromialgijo. Povečano količino snovi P so odkrili tudi pri drugih bolnikih s kronično-bolečinskimi stanji, pri bolnikih s kronično utrujenostjo pa teh sprememb niso našli. Centralno senzibiliziranje dorzalnega roga hrbtenjače naj bi prav tako vplivalo na sprožitev periferne bolečine v globokih tkivih (1). Ker so zdravila, ki delujejo na centralno živčevje, učinkovita pri bolnikih z nevropatskimi bolečinskimi sindromi in tudi pri FM, jo lahko razvrstimo mednje (3).

## Epidemiologija

Fibromialgija se med prebivalstvom pojavlja pri 2 do 7 % ljudi (4). Sedemkrat pogostejša je pri ženskah (3,4 % pri ženskah, 0,2 % pri moških) (5). 90 % bolnikov s fibromialgijo so ženske v srednjih letih, pojavlja pa se tudi pri drugih starostnih skupinah in med otroci. Prevalenca je med 2,1 % do 5,7 % in nad 20 % v poročilih revmatoloških klinik (4).

## Patofiziologija

Patogeneza ni popolnoma pojasnjena. Najverjetneje gre za čezmerno vzdražljivost perifernega ali centralnega živčevja v hrbtenjači ali možganskem deblu, spremembe v zaznavanju bolečine in za somatizacijo (2).

Značilna je družinska nagnjenost k razvoju fibromialgije. Prav tako je pri etiopatogenezi pomembno moteno delovanje neuroendokrinega sistema in avtonomnega živčevja. Enotna so mnenja o tem, da se pri posameznikih z genetsko nagnjenostjo sindrom razvije pri fiziološkem in duševnem stresu (stanju organizma pod vplivom močnih in/ali dolgotrajnih dražljajev iz okolja) (1). Dokazano je, da k nastanku bolezni prispeva tudi genetski polimorfizem v serotoninergičnih, dopaminergičnih in kateholaminergičnih sistemih. Kljub temu pa natančna etiopatogeneza FM ni pojasnjena. Dokazano pa je bilo, da bolečina izvira iz centralnega živčevja in da gre za povezanost z motnjo v sistemih za zaznavanje in nadzor bolečine (2). Alodinja in hiperalgezija pri teh bolnikih sta najverjetneje povezani s temi mehanizmi. Danes velja, da k nastanku tega sindroma prispevajo številni vzroki, najpogosteje pa gre za medsebojno delovanje nevrohormonskih, genetskih in duševnih dejavnikov (4).

## DIAGNOSTIKA IN OBRAVNAVA BOLNIKA

Pri pregledu bolnikov, pri katerih predvidevamo, da se je pri njih razvil sindrom fibromialgije, moramo zbrati podatke o bolnikovi bolečini, njenem trajanju in lokaciji, o dejavnikih, ki povečajo in zmanjšajo bolečino, podatke o njegovi utrujenosti, spanju, uspanju, kakovosti spanja, prebujanju med nočnim spanjem, jutranji utrujenosti, nočnem potenju, sindromu nemirnih nog, togosti, mestu in trajanju togosti, motnjah občutenja, kot so gluhost, zbadanje, mravljinčenje, pekoči občutki, podatke o otekanju, o občutku šibkosti, glavobolu, bolečini v sklepih, Raynaudovem fenomenu, suhih ustih in očeh, dismenoreji, motnjah uriniranja, bolečini v trebuhu, močnem utripanju srca in jemanju zdravil.

V osnovnem laboratorijskem pregledu so pomembni: krvna slika, hitrost sedimentacije eritrocitov, vrednosti mišičnih encimov, jetrni in ščitnični testi. Po potrebi opravimo tudi preiskave o presnovnih boleznih, o ravni kalcija v serumu, vitamina D, avtoimunih boleznih, revmatoidnem faktorju, antinuklearnih protitelesih, hepatitisu C, tuberkulozi, lym-

ski boreliozi, HIV in rakastih obolenjih. Pri diferencialni diagnostiki raka pri ženskah v menopavzi sta potrebna tudi rentgenogram pljuč in mamografija (5).

Pregled bolnika s fibromialgijo naj vključuje:

1. Natančno anamnezo;
2. Fiziološko in funkcionalno ocenjevanje;
3. Fizični pregled;
4. Ocenjevanje bolečine:
  - potrditi, da kronična bolečina traja več kot 3 mesece;
  - opredeliti mesto, jakost in značilnosti bolečine;
  - potrditi občutljive točke;
5. Laboratorijsko ocenjevanje.

Najnujnejše preiskave so: krvna slika, jetrni testi, TSH, kreatinin fosfokinaza, hitrost sedimentacije eritrocitov. Če je potrebno, določimo še: raven kalcija v serumu, vitamin D, revmatoidni faktor, ANA in opravimo še teste za hepatitis C, tuberkulozo, lymsko boreliozo, HIV, rentgenogram pljuč in mamografijo. Bolnika napotimo tudi na razširjeno diagnostiko in zdravljenje, če je to potrebno. Po potrditvi diagnoze fibromialgije ukrepamo tako, da:

- določimo glavne simptome, njihovo jakost in vpliv na bolnikovo opravljanje dnevnih aktivnosti,
- ocenimo bolnikove pridružene bolezni in njegove duševne procese,
- določimo psihosocialne dejavnike, ki vplivajo na stres, in morebitne ovire pri zdravljenju,
- bolnika izobražujemo o fibromialgiji,
- ocenimo možnosti zdravljenja,
- poskusimo z že utečenim zdravljenjem,
- vključimo dodatno terapijo za pridružene bolezni,
- poskusimo s kombiniranim zdravljenjem,
- bolniku priporočimo vaje, primerne za njegovo telesno stanje.

## FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Bolečina pri fibromialgiji ima podobne značilnosti kot pri nevropatskih bolečinskih sindromih, kot so postherpetična nevralgija in diabetična periferna nevropatija. Za vse te bolečinske sindrome so značilni spontani in od dražljaja odvisni bolečinski občutki, kot so alodinja, hiperalgezija in parestezija (6). Zdravila, s katerimi uspešno zdravimo nevropatske bolečinske sindrome, so bila preizkušena tudi pri fibromialgiji. Ta zdravila vključujejo antidepresive, nevromodulatorje in druge analgetike. V tabeli 1 so predstavljena priporočena zdravila, odmerki in stranski učinki. Bolečino pri fibromialgiji obravnavamo po priporočilih Evropske zveze za zdravljenje revmatizma (European League Against Rheumatism – EULAR) (7). Učinkovitost uporabe vseh teh zdravil je podprta z dokazi, avtorji pa vrstni red uporabe le-teh samo predlagajo, glede na dokaze o učinkovitosti in glede na stranske učinke ter ceno.

## Antidepresivi

Do danes so od analgetikov največ preučevali triciklične antidepresive (TCA), čeprav do sedaj niso še naredili študij, v katerih bi primerjali zdravljenje fibromialgije s TCA in z novejšimi kombiniranimi zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (8). Ugodni učinki na bolečino so neodvisni od antidepresivnih učinkov. Amitriptilin in doksepin sta najpogosteje preučevana TCA, uporabljena pri zdravljenju fibromialgije. Z metaanalizo devetih kontroliranih študij o uporabi TCA so ugotovili, da se je pri bolnikih pomembno zmanjšala bolečina, togost, občutljivost, utrujenost in izboljšala kakovost njihovega spanja v primerjavi z

zdravljenjem s placebom (8). Žal so pri uporabi TCA pogosti stranski učinki. Jemanje zdravila pred spanjem zmanjša antiholinergične in okrepi sedativne učinke. Ugodna je tudi uporaba TCA drugega razreda z modificiranimi stranskimi učinki. Zamenjava amitriptilina z dezipraminom ali imipraminom zmanjša antiholinergične in sedativne učinke. Pri bolnikih, ki ne prenašajo antiholinergičnih, antiadrenergičnih, antihistaminergičnih in kinidinom podobnih učinkov TCA, je za zdravljenje treba uporabiti druga zdravila (8).

Med zaviralci privzema serotonina (SSRI) sta fluoksetin in paroksetin bolj učinkovita kot citalopram (9). Pri poskusu zdravljenja 19 bolnikov s fibromialgijo z amitriptilinom v

**Tabela 1:** Zdravila za zdravljenje fibromialgije

Zdravilo-razred	Zdravilo	Odmerek	Stranski učinki	Komentar
TCA	amitriptilin, dezipramin, imipramin	10-50 mg zv.	sedacija, ortostatska hipotenzija, srčni blok, suha usta, retencija urina, zaprtje	cenejši kot SNRI
SNRI	fluoksetin	10-80 mg/dan	slabost, tremor, zaspanost	nasprotujoči si rezultati
	venlafaksin	37,5-225 mg 2-krat/dan	slabost, suha usta, ataksija, hipertenzija, odtegnitveni učinki	jemati s hrano zaradi ublažitve stranskih učinkov
	duloksetin	30 mg/dan do 60 mg 2-krat dnevno	sedacija, vrtoglavica, suha usta	odobreno pri FDA za fibromialgijo
Antikonvulzivi	gabapentin	začetni: 100-300 mg zv. nato: 600-900 mg 3-krat/dan	utrujenost, periferni edemi, pridobivanje teže, ataksija, nistagmus, diplopija	
	pregabalin	začetni: 50-75 mg qhs nato: 75-225 mg 2-krat/dan	vrtoglavica, sedacija, suha usta, pridobivanje teže	odobreno pri FDA za fibromialgijo
Sedativi	zopiklon	3,75-7,5 mg zv.	suha usta, grenak okus, rezidualna sedacija	nebenzodiazepin
	klonazepam	0,125-0,5 mg zv.	vrtoglavica, nekoordiniranost, odvisnost	pomaga pri sindromu nemirnih nog
	natrijev oksibat	začetni: 625 mg qhs x 2 odmerka na 4 ure nato: 2,25-3 mg qhs x 2 odmerka na 4 ure	glavobol, slabost, vrtoglavica, bolečina, zaspanost, odvisnost	zelo hitro delovanje, jemati leže v postelji, omejeno predpisovanje
Ostala zdravila	tramadol 37,5 mg in acetaminofen 325 mg	2-8 tbl/dan, razdeljeni odmerki	slabost, krči, sedacija, depresija dihanja, ataksija, zaprtje	največ 8 tbl/dan zaradi toksičnosti acetaminofena, povečana nevarnost krčev
	tramadol s podaljšanim delovanjem	100-400 mg/dan		previdnost ob uporabi zdravil, ki povečajo raven serotonina

zv: pred spanjem ali zvečer, SNRI: zaviralci privzema serotonina in noradrenalina

odmerku 25 mg/dan in fluoksetinom 20 mg/dan so ugotovili, da se je pri njih značilno zmanjšala bolečina in izboljšala njihova funkcijska sposobnost ter počutje v primerjavi z zdravljenjem s placebom. Bolnikom, ki so se zdravili z amitriptilinom in fluoksetinom, se je njihovo stanje značilno izboljšalo v primerjavi z zdravljenjem s placebom ali le z enim od teh zdravil (10).

Od zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) so pri fibromialgiji primerni venlafaksin, duloksetin in milnacipran (9). Stranski učinki so manjši kot pri uporabi TCA, saj SNRI ne reagirajo s holinergičnimi, adrenergičnimi in histaminskimi receptorji ali z natrijevimi kanalčki (9).

Inhibicijski učinek serotoninskega privzema pri venlafaksinu je močnejši v nizkih odmerkih (100 mg/dan ali manj), pri višjih odmerkih pa ima močnejši vpliv na zaviranje noradrenalinskega privzema (več kot 100 mg/dan) (10). Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija (10), v kateri so preučevali učinek vanlafaksina v odmerku 75 mg/dan, 6 tednov, ni potrdila značilnega izboljšanja bolečine pri bolnikih s fibromialgijo. Sekundarni ukrepi (Vprašalnik o težavah zaradi fibromialgije (FIQ) in FIQ bolečinske lestvice in lestvice utrujenosti) so pokazali pomembno izboljšanje v primerjavi z zdravljenjem s placebom (10). Posledica relativno majhnega odmerka, ki so ga uporabili v tej študiji, bi lahko bila manjši analgetični učinek. Dve študiji, v katerih so uporabili venlafaksin (11), sta pokazali dobre rezultate, vendar je bil učinek omejen zaradi zasnove študije.

Za zdravljenje boleče diabetične nevropatije in depresivnih motenj se v Kanadi in ZDA uporablja duloksetin. V zadnjem času pa so ga v ZDA odobrili tudi za zdravljenje FM. V dveh velikih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah o učinku duloksetina v odmerku do 60 mg dvakrat dnevno, so pri bolnikih s FM ugotovili značilno zmanjšanje bolečine, ne glede na spremljajočo depresivno simptomatiko (12). Zadnja študija Arnolda in sod. (12) je vključevala 354 žensk in primerjala zdravljenje s placebom z zdravljenjem z duloksetinom v odmerku 60 mg enkrat ali dvakrat dnevno. V primerjavi z zdravljenjem s placebom v obeh aktivno zdravljenih skupinah ni bilo značilnega izboljšanja. Novejša študija o učinku duloksetina je pri 520 bolnikih s FM (z depresijo ali brez nje) pokazala, da dnevni odmerek 60 mg in 120 mg pri bolnikih zmanjša bolečinske simptome in nasploh izboljša njihovo počutje po treh mesecih zdravljenja, bolečino pa zmanjša po šestih mesecih zdravljenja. Veliko bolnikov je prenehalo sodelovati v raziskavi zaradi stranskih učinkov zdravila pri odmerku 120 mg (13).

Milnacipran je SNRI, ki ga uporabljajo v Evropi in Aziji, ne pa tudi v ZDA. V ZDA sedaj preučujejo indikacije za uporabo tega zdravila pri FM. Milnacipran učinkuje blago NMDA-zaviralno, kar lahko zmanjša preobčutljivost centralnega živčevja in tako izboljša nadzorovanje bolečine v primerjavi z učinkom venlafaksina in duloksetina (9, 10). V drugi fazi študije so ugotovili, da se je pri bolnikih značil-

no zmanjšala bolečina in utrujenost ter nasploh izboljšalo njihovo počutje v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom (14).

## Nevromodulatorji

Gabapentin in pregabalin sta učinkovita pri zdravljenju boleče diabetične nevropatije in postherpetične nevralgije. Najverjetneje delujeta tako, da se vežeta z napetostno-odvisnimi kalcijevimi kanali v osrednem živčevju in preprečita vstop kalcija v nevron, s tem pa zmanjšata sproščanje ekscitatornih transmitorjev. V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji zdravljenja bolnikov z gabapentinom v odmerku med 1200 mg in 2400 mg dnevno so ugotovili, da se je pri njih značilno zmanjšala bolečina, izboljšalo se je zdravstveno stanje bolnikov, ki so ga izmerili z lestvico FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), in spanje bolnikov. Bolniki so ga na splošno dobro prenašali (15).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, v kateri so za zdravljenje bolnikov s FM uporabili pregabalin v odmerku 150 mg, 300 mg in 450 mg dnevno, so ugotovili, da zdravilo v odmerku 450 mg/dan bolnikom značilno zmanjša bolečino. Skupinam bolnikov, ki so se zdravile s pregabalinom v odmerkih 300 mg in 450 mg na dan, se je značilno izboljšala kakovost spanja v primerjavi s tistimi, ki so jih zdravili s placebom (16). Dve sorodni študiji sta pokazali podobne rezultate (17). Glede na te dokaze je FDA pregabalin odobrila za zdravljenje fibromialgije. Najpogostejši stranski učinki pregabalina pri zdravljenju fibromialgije so zaspanost, vrtoглаvica, moten vid, pridobivanje teže, suha usta in otekanje dlani in stopal. Stranski učinki so manj izraženi, če zdravljenje začnemo z nizkimi odmerki in jih vsak teden postopoma dvigujemo, če bolniki zdravilo dobro prenašajo (17).

## Tramadol

Tramadol je šibak agonist mu-opiatnega receptorja in zaviralec serotoninskega in noradrenalinskega privzema. Z dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo (18) so primerjali zdravljenje s placebom in s Tramacetom (tramadol 37,5 mg in acetaminofen 325 mg) pri 315 bolnikih. Verjetnost uspešnega zdravljenja je bila večja pri bolnikih, ki so jih zdravili s srednjim odmerkom  $4 \pm 1,8$  tablet dnevno, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Le-ti so tudi poročali o značilnem zmanjšanju bolečine in izboljšanju svoje telesne aktivnosti. Najpogostejši stranski učinki v skupini bolnikov, ki so jih zdravili s Tramacetom, so bili slabost, vrtoглаvica, zaspanost in zaprtost.

## Dopaminski agonisti

Dopaminski agonisti so primerni za zdravljenje bolnikov s fibromialgijo, predvsem če imajo le-ti še sindrom nemirnih

nog (restless leg syndrome, RLS), ki dodatno moti globok spanec. RLS je 10-krat bolj pogost pri bolnikih s fibromialgijo kot v splošni populaciji (19). Za učinkovito zdravlilo pri RLS so se izkazali dopaminski agonisti. Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, s katero so preizkušali pramipeksol v odmerku 4,5 mg pred spanjem ali zvečer, je vključevala 60 bolnikov s fibromialgijo. Pri bolnikih so ugotovili značilno zmanjšanje bolečine in utrujenosti ter izboljšanje njihove funkcijske sposobnosti in splošnega zdravstvenega stanja (20). Poskusi zdravljenja bolnikov s FM z ropinirolom pa se v neki drugi raziskavi niso izkazali kot učinkoviti (19).

## Opiati

Uporaba konvencionalnih opiatnih analgetikov pri zdravljenju FM je pokazala različne rezultate. Slaba učinkovitost le-teh je lahko posledica povečanega sproščanja endorfina in zmanjšane vezave na mu-opiatne receptorje pri bolnikih s FM v primerjavi s kontrolno skupino zdravih ljudi (21). Uporabe običajnih analgetikov za zdravljenje FM ne priporočajo.

## SKLEP

Najbolj primerno zdravljenje bolnika s FM je multidisciplinarni pristop, ki vključuje farmakološko in nefarmakološko zdravljenje glede na bolnikove značilnosti, kot so: značilnosti bolečine in pridružena bolezenska stanja, kot so: depresija, motnje spanja in tesnoba.

## Literatura:

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
2. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536-41.
3. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol* 2005; 32(Suppl 75): 41-5.
4. Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1274-94.
5. Mease PJ. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol* 2005; 75: 6-21.
6. Offenbaecher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr* 2005; 10: 285-97.
7. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536-41.
8. Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome: new developments. *Drugs* 2010; 70(1): 1-14.
9. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 212.
10. Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2007; 8: S63-74.
11. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561-5.
12. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5-15.
13. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136: 432-44.
14. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1975-85.
15. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-44.
16. 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.
17. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, Sharma U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008; 136: 419-31.

18. 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.
19. Holman AJ. Treatment of fibromyalgia: a changing of the guard. *Womens Health (London Engl)* 2005; 1(3): 409-20.
20. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2495-505.
21. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007; 27(37): 10000-6.