

# Синдром фибромиалгии: эпидемиология, диагноз и лечение

*Реферативный перевод*

**Источник:** Reumatologia 2022; 60, 6: 413–421. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2022.123671>

**Burhan Fatih Kocyigit<sup>1</sup>, Ahmet Akyol<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский факультет, кафедра физиотерапии и реабилитации, Университет Кахраманмараша Сютчу Имама, Турция

<sup>2</sup> Научно-практический центр физиотерапии и реабилитации, Университет Хасана Калёнку, Газиантеп, Турция

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром фибромиалгии (СФМ) — это сложное, многофакторное, хроническое заболевание, характеризующееся генерализованной болью во всем теле, которая часто сопровождается скованностью, утомлением, нарушением сна, когнитивными нарушениями и психиатрическими симптомами. Все эти сложные симптомы сильно влияют на повседневную жизнь и приводят к изменениям жизненных привычек и привычной повседневной активности у значительной части пациентов [1, 2].

Кроме того, СФМ связан со значительными расходами общественного здравоохранения. Больные синдромом фибромиалгии часто пользуются услугами здравоохранения и используют различные препараты для облегчения симптомов. Это состояние значительно повышает расходы на лечение пациентов СФМ [3].

Хотя этиология и патогенез СФМ полностью не изучены и патофизиологические основы не установлены, предложено множество гипотез относительно функции централизации болевого процесса.

В субпопуляции пациентов с СФМ отмечено ухудшение способности к регуляции боли по нисходящему пути и, по-видимому, снижение серотонинергической / норадренергической активности. В пользу этого мнения говорит клиническая эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [4].

При СФМ обнаружены высокие концентрации возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат и вещество Р. Кроме того, показано нарушение регуляции дофамина и изменения активности эндогенных опиоидов мозга [5].

Периферические изменения и повышение частоты стимулов на предшествующих этапах пути могут способствовать центральной сенситизации. Генетические особенности, инфекции, нейроэндокринные изменения и усиленный окислительный стресс — факторы, помимо прочего, влияющие на этиологию и патогенез СФМ и вызывающие появление клинических симптомов [5, 6].

В этом обзоре рассмотрены эпидемиология, диагноз и лечение СФМ (рис. 1).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СФМ

В Европе распространенность СФМ составляет 1,6 % во Франции, 3,2 % в Германии и 2,4 % в Испании [8–13]. По данным метаанализа, общая распространенность СФМ в еврозоне составляет 2,64 % [14].

Распространенность СФМ выше у женщин, частота варьирует, и показано повышение распространенности с возрастом [15]. В двух исследованиях с участием взрослых женщин распространенность составила 3,6 % и 5,6 % [16, 17].

Огромные расходы на здравоохранение людей, регулярно обращающихся за медицинской помощью, отражают типично сниженное качество жизни пациентов с СФМ. Число консультаций, необходимых ежегодно пациентам с СФМ, почти вдвое выше, чем в здоровой популяции.

Кроме того, при общей оценке стоимости лечения видно, что общая стоимость для пациентов с СФМ примерно втрое выше, чем в произвольной выборке [18, 19].

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

СФМ таинственный с клинической точки зрения. Его этиология и патогенез полностью не поняты;



Рис. 1. Эпидемиология, диагноз и лечение синдрома фибромиалгии.

клинические симптомы неспецифичны и совпадают с симптомами различных других заболеваний. Это осложняет диагностику для клиницистов. Предпринимались попытки установить диагностические критерии этого заболевания, и за последние 30 лет опубликовано несколько классификаций и диагностических критериев [20].

Американская коллегия ревматологов (ACR) в 1990 г. рекомендовала считать генерализованную боль во всем теле основным критерием классификации и клинической особенностью СФМ [21]. В критериях ACR учитывается генерализованная боль во всем теле (в левой и правой половинах тела, выше и ниже талии и в осевом скелете) и количество болезненных участков (боль при пальпации в  $\geq 11$  из 18 болезненных точек) и не включены другие связанные с СФМ симптомы.

Несмотря на широкое использование этих критериев, на протяжении многих лет их неоднократно подвергали критике, особенно по причине чрезмерного внимания к генерализованной боли во всем теле при игнорировании других симптомов, таких как усталость, скованность и нарушения сна. Еще одна тема, вызывающая споры — поиск, идентификация и подсчет болезненных точек, так как многим терапевтам недостает необходимого образования и клинического опыта [22].

После публикации предварительных диагностических критериев СФМ в 2010 г. оценку болезненных точек удалили из процесса диагностики СФМ [23].

Критерии ACR 2010 г. значительно усовершенствовали диагностический процесс благодаря устранению неоднозначности из-за субъективности оценки болезненных точек.

В соответствии с критериями ACR 2010 г., СФМ можно описать как хроническую генерализованную боль с соматическими симптомами. Индекс генерализованной боли (Widespread Pain Index; WPI) и оценка по шкале тяжести симптомов (Symptom Severity Scale; SSS) — рекомендуемые диагностические критерии. Эти критерии были пересмотрены в 2011 г. для упрощения диагностической процедуры и ее облегчения в целях эпидемиологических исследований [24].

WPI охватывает 19 участков тела, и пациент должен показать, где он чувствовал боль в предшествующую неделю. Каждая болезненная область получает один балл. Таким образом, максимально возможная оценка = 19.

При вычислении SSS учитывают утомление, нарушения сна, когнитивные симптомы и соматические жалобы. Каждый симптом оценивают от 0 до 3 на основании интенсивности или количества. Пациент с  $WPI \geq 7$  и  $SSS \geq 5$  или  $WPI 3-6$  и  $SSS \geq 9$  соответствует диагностическим критериям. ACR пересмотрела диагностические критерии в 2016 г. и опубликовала следующие критерии:

1. Генерализованная боль определяется как боль как минимум в четырех из пяти локализаций.

2. Симптомы присутствуют со сходной интенсивностью не менее 3 месяцев.

3. WPI  $\geq 7$  и SSS  $\geq 5$  или WPI 4–6 и SSS  $\geq 9$ .

4. Диагноз СФМ действителен независимо от предыдущих диагнозов [25].

В диагностических критериях ACR 2016 г. прояснено, что критерии СФМ действительны в присутствии других клинически значимых заболеваний.

Организация ACTION (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks) и Американское общество по изучению боли создали критерии таксономии боли (AAPT) и учредили международную группу по изучению СФМ, при этом рекомендованы следующие основные диагностические критерии:

1. Боль во многих частях тела.

2. Нарушения сна от умеренной до тяжелой степени или усталость.

3. Клинические симптомы присутствуют не менее 3 месяцев [26].

Несмотря на все эти диагностические критерии, одной из главных проблем является сложность идентификации специфических биомаркеров СФМ. Хотя исследования проводятся, очевидно, что в этой области предстоит еще долгий путь [27].

Была предложена концепция ноципластической боли для описания ряда хронических болезненных нарушений, ранее не входивших в нозологические единицы, включающие ноцицептивную и нейропатическую боль [28].

Ноципластическая боль описывается как боль, вызванная изменением ноцицепции, однако при отсутствии очевидных показателей имеющегося повреждения ткани периферических структур, индуцирующего ноцицепцию, и нарушения или повреждения соматосенсорной системы.

Концепция ноципластической боли предназначена для более четкого описания группы нарушений со сходными особенностями, таких как СФМ, комплексный региональный болевой синдром, неспецифическая хроническая боль в поясничной области и синдром раздраженного кишечника [29, 30].

Предложенный патолого-физиологический путь возникновения данного типа боли — изменение модуляции боли и усиленная обработка болевых импульсов в центральной нервной системе [31]. Одна из заметных особенностей боли при СФМ — непостоянство распределения боли по мере течения болезни, которое не соответствует нейроанатомическому распределению.

По-прежнему сложно и не всегда возможно различить ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую боль. Хотя для дифференциации боли предложены клиническое обследование, количе-

ственные сенсорные тесты, лабораторные исследования, методы визуальной диагностики и несколько анкет, получить точные результаты сложно [30, 32].

Недавно был создан новый диагностический инструмент для оценки особенностей ноципластической боли при фибромиалгии, чтобы дифференцировать СФМ от хронической невоспалительной боли. Этот диагностический инструмент основан на особых характеристиках ноципластической боли, а не на документировании и количественной оценке симптомов, связанных с СФМ, и болезненных участков, и отличается от существующих критериев, сосредоточенных на симптомах. Авторы считают, что используя эти критерии, возможна ранняя диагностика до появления всего спектра нарушений при СФМ [33].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение СФМ направлено на снижение боли, повышение качества жизни и облегчение психосоциальных симптомов, связанных с СФМ. Симптомы фибромиалгии снижают функциональные возможности в повседневной жизни и приводят к биопсихосоциальным потерям. Оптимальное лечение СФМ должно быть мультимодальным и мультидисциплинарным, с особым вниманием к просвещению, лекарствам и лечению сопутствующих заболеваний с помощью фармакологических и нефармакологических техник [34, 35].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К возможным препаратам для фармакологического лечения относятся прегабалин, милнаципран и дулоксетин, одобренные FDA [36–38]. Кроме того, в клинических условиях применяются различные варианты лечения с определенной частотой положительных результатов.

Выбор медикаментозной терапии для пациентов с СФМ должен основываться на клинических характеристиках, побочных явлениях, переносимости и ответе на лечение. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно повышать их в зависимости от переносимости пациентом, учитывая ответ на лечение [39, 40].

### Габапентиноиды

Два заслуживающих внимания члена этой группы — прегабалин и габапентин, которые действуют за счет аффинности к субъединице  $\alpha^2$ - $\delta$  потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе. Роль габапентина в лечении СФМ неясна, и полученные результаты противоречивы [41, 42].

В кокрановском обзоре для оценки влияния прегабалина на боль, связанную с СФМ, было сделано заключение о положительном эффекте данной молекулы при боли. Однако в группе препарата чаще встречались специфические нежелательные явления, в особенности, головокружение, сонливость, набор веса и периферический отек. Различий в серьезных побочных явлениях не было [43].

В Японии было проведено рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое контролируемое исследование. Исследование показало, что прегабалин, в дозах до 450 мг/сутки, эффективно облегчал боль при СФМ. В группе прегабалина не было значимых проблем переносимости, и отмечено улучшение сна и показателей функционирования [44]. Многоцентровое, международное, рандомизированное контролируемое исследование показало, что идеальная эффективная доза для лечения СФМ — 450 мг в сутки [45].

#### **Ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)**

ИОЗСН действуют на симптоматику СФМ посредством серотонина и норадреналина, оказывающих свое действие в путях подавления боли. Дулоксетин и милнаципран эффективнее плацебо для облегчения боли, связанной с СФМ.

Однако суммарный эффект маленький, и оба препарата не влияют на другие симптомы СФМ. В группах дулоксетина и милнаципрана частота выбывания была выше из-за нежелательных явлений. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, приводившими к отмене лечения, были тошнота, сухость во рту, запор, головная боль, сонливость / головокружение и бессонница [46].

Кокрановский обзор, в котором сравнивались 18 исследований и 6407 участников, включал 6 исследований и 2249 участников с СФМ. Дулоксетин в дозе 60 мг показал свою эффективность в облегчении боли в течение 12 недель. Эффекта дулоксетина в дозах 20–30 мг/сутки в этом исследовании не обнаружено, однако показана эффективность в дозе 60 мг/сутки, а между дозами 60 и 120 мг не отмечено различий в эффективности. Кроме того, уменьшились симптомы депрессии [47].

#### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)**

Эта группа препаратов переносится лучше, чем трициклические антидепрессанты. Циталопрам, флуоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин наиболее широко применяются в клинической практике. В кокрановском обзоре сравнивались клинические преимущества СИОЗС

(циталопрам, флуоксетин и пароксетин) у пациентов с СФМ.

Не было получено объективных доказательств большей эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо против основных клинических симптомов СФМ, включающих боль, усталость и нарушения сна. Высказано предположение, что СИОЗС также можно использовать для лечения депрессии у пациентов с СФМ [48].

#### **Трициклические антидепрессанты**

Трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват серотонина и норадреналина в центральной нервной системе. Они широко применяются во многих странах в связи с относительно низкой стоимостью [49].

Однако препараты этой группы могут вызывать некоторые побочные явления за счет ингибирования  $\alpha$ -адренергических, гистаминовых и мускариновых рецепторов. К типичным побочным явлениям относятся сухость во рту, запор, задержка жидкости, увеличение веса, сложность концентрации и головокружение [50].

В метаанализе для сравнения эффективности амитриптилина, дулоксетина и милнаципрана методологическое качество исследований амитриптилина было оценено как плохое. Амитриптилин был эффективен против боли, усталости и нарушений сна, однако сходного влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, не отмечено.

Амитриптилин обладал незначительным эффектом при боли и умеренным при нарушениях сна [51]. Амитриптилин рекомендуется применять в диапазоне доз от 10 до 25 мг в сутки для пациентов с СФМ в возрасте до 60 лет без заболеваний сердца [42].

#### **Циклобензаприн**

Циклобензаприн — мышечный релаксант центрального действия, структурно сходный с амитриптилином. В метаанализе для оценки пяти рандомизированных контролируемых исследований циклобензаприн оказывал частичный положительный эффект при боли и нарушениях сна, однако не влиял на боль в суставах и усталость.

Кроме того, важным недостатком является то, что 85 % пациентов жаловались на побочные явления [52]. Показано, что применение очень низких доз циклобензаприна перед сном облегчает боль и нарушения сна у пациентов с СФМ с определенной структурой сна [53].

#### **Трамадол**

Данных клинических исследований для подтверждения эффективности опиоидов для лечения

СФМ недостаточно, и рекомендации EULAR не поддерживают применения опиоидных анальгетиков. Исключением является трамадол, представляющий собой слабый опиоид. Трамадол также обладает легким эффектом СИОЗСН и рекомендуется для лечения СФМ отдельно или в сочетании с парацетамолом [54].

В рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании с участием пациентов с болью от умеренной до сильной вследствие СФМ, сочетание трамадола и ацетаминофена показало положительное воздействие на боль, скованность и качество жизни [55].

### Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Независимо от своего антидепрессантного действия, ИМАО облегчают боль и улучшают параметры сна. Таким образом, данная группа рассматривалась в качестве варианта лечения пациентов с СФМ. Моклобемид и пирлиндол являются селективными ингибиторами моноаминоксидазы-А (МАО-А). Моноаминоксидазы-А, быстро расщепляющая серотонин и норадреналин, ингибируется этими препаратами.

Сообщалось, что пирлиндол значительно облегчает боль, чувствительные точки и общие оценки состояния пациентом и врачом по сравнению с плацебо. Однако при помощи моклобемида не удалось добиться положительных результатов [56]. Достоверных данных в пользу применения ингибиторов МАО-А при СФМ нет.

### НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хорошо известно, что многие пациенты предпочитают нефармакологические способы лечения. Это связано с тем фактом, что фармакологическое лечение не всегда обеспечивает достаточно хорошее самочувствие, и пациенты хотят избежать побочных явлений. Целью нефармакологических подходов является улучшение физического функционирования пациентов, уровня активности, общего состояния здоровья и ментального благополучия [57].

#### Образование

Просвещение пациентов и их участие в плане своего лечения — необходимые условия для долговременного лечения СФМ, клиническое течение которого колеблется. После постановки диагноза СФМ информирование о патогенезе болезни, выборе лечения и прогнозе, а также обсуждение этих тем с пациентом может помочь облегчить беспокойство, связанное с состоянием здоровья. Особое внимание следует уделить связанным с лечением мифам, предпринять усилия, чтобы преодолеть заблуждения, и, кроме того, терапевтам следует объяснить пациентам, что СФМ не является угрожающим жизни заболеванием [58, 59].

Кроме того, следует поощрять пациентов к изучению подходящих техник расслабления и гигиены сна, так как стресс, изменения ментального состояния и нарушения сна являются значимыми провоцирующими факторами симптомов СФМ.

Поддержка практик самопомощи позволяет пациентам заниматься активностью, которая облегчает клинические симптомы, и приобрести навыки решения проблем [60]. В рамках лечения СФМ следует заниматься просвещением пациентов по поводу других фармакологических и нефармакологических подходов к лечению [61].

### Лечебная физкультура

При СФМ снижается мышечная сила и выносливость. Основные цели лечебной физкультуры при СФМ заключаются в снижении стресса, повышении мышечной силы, тренировке правильной позы, повышении физической выносливости и восстановлении выносливости сердечно-сосудистой системы [62].

При СФМ программы упражнений следует разрабатывать индивидуально, начиная с нагрузок ниже максимальных физических возможностей пациента и постепенно повышая нагрузки в зависимости от переносимости. Кроме того, следует учитывать личные предпочтения пациентов с СФМ [63].

Аэробные упражнения могут быть разной интенсивности и применяться разными способами (например, это может быть ходьба, езда на велосипеде и аэробные танцы) [64].

В кокрановском обзоре для оценки эффективности аэробных упражнений при СФМ в сравнении со здоровыми представлено доказательство умеренного качества, что аэробные упражнения улучшают качество жизни, связанное с СФМ. Доказательство низкого качества дает основания полагать, что аэробные упражнения слегка снижают уровень боли, повышают физические возможности и приводят к незначительным различиям в утомляемости и скованности [65].

В систематическом обзоре сообщается, что программа аэробных упражнений от легкой до умеренной интенсивности с обычными или водными упражнениями 2–3 раза в неделю не менее четырех недель приносит пользу [66].

Был выполнен кокрановский обзор физических упражнений с сопротивлением для укрепления мышц. Доказательства низкого качества дают основания полагать, что упражнения с сопротивлением от умеренной до высокой интенсивности улучшают функциональные возможности, снижают боль и повышенную чувствительность при СФМ. Кроме того, доказательства низкого качества дают основания

предполагать, что аэробные упражнения эффективнее упражнений с сопротивлением [67].

В другом кокрановском обзоре упражнений для развития гибкости сравнивали влияние программ развития гибкости на симптомы СФМ в сравнении с аэробными упражнениями, и эффект был оценен как неопределенный [68]. Кокрановский обзор включал 16 исследований по оценке эффективности водной гимнастики при СФМ. По сравнению с контролем, доказательства от низкого до умеренного качества дают основания полагать, что водная гимнастика помогает снизить клинические симптомы СФМ. О превосходстве водных упражнений над упражнениями на суше не сообщается [69].

В кокрановском обзоре изучалась эффективность смешанных программ физических упражнений при СФМ. Оценивались исследования, включавшие как минимум два разных типа упражнений (аэробные, с сопротивлением, на гибкость). Доказательства умеренного качества дают основания полагать, что смешанные программы упражнений, вероятно, улучшают физическую функцию, снижают усталость и повышают качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с контролями [70].

### **Когнитивно-поведенческая терапия**

Когнитивно-поведенческая терапия — всеобъемлющий подход к лечению, включающий несколько способов, помогающих пациенту понять, распознать и изменить нежелательные психиатрические и поведенческие модели.

В результатах метаанализа, в котором оценивались 14 исследований, сообщается, что когнитивно-поведенческая терапия облегчала депрессию и боль у пациентов с СФМ [71]. В кокрановском обзоре сообщается о положительном, хотя незначительном влиянии на уровень боли, психологические симптомы и инвалидность после лечения и при одновременном последующем наблюдении [72].

### **Гидротерапия и бальнеотерапия**

Как сообщается в систематическом обзоре, различные методы гидротерапии могут принести пользу в лечении пациентов с СФМ. Отмечен кратковременный эффект в виде снижения боли, усталости и психологических симптомов [73].

Метаанализ 10 статей, посвященных бальнеотерапии, и 11 статей о гидротерапии показал, что сочетание гидротерапии с физическими упражнениями приводило к незначительному облегчению боли и повышению качества жизни. Кроме того, сообщалось, что бальнеотерапия с использованием термо-минеральной воды оказывает благоприятное воздействие от умеренной до значительной степени

на боль. Влияние на качество жизни было умеренным, однако влияния на депрессию не выявлено. Значимыми недостатками являются малый размер выборки и риск систематической погрешности [74].

### **Массаж**

Проведен метаанализ для оценки эффективности разных техник массажа при СФМ. Хотя описана некоторая польза, следует учитывать методологические недостатки статей и риск систематической погрешности. [75].

### **Психофизические методы лечения**

Кокрановский обзор по оценке психофизических методов лечения при СФМ показал, что психологические техники позволяют облегчить боль, улучшить физическую функцию и настроение по сравнению с контролем, но качество доказательств низкое. Кроме того, эффективность биологической обратной связи, тренировки осознанности, двигательной терапии и терапии, основанной на расслаблении, неопределенная, так как качество доказательств низкое [76].

По результатам другого обзора, осознанная медитация может оказать благоприятное действие, особенно в сочетании с методами лечения, для которых существуют высококачественные доказательства [77]. Систематический обзор для оценки эффективности медитативной двигательной терапии при СФМ говорит о возможном положительном влиянии на сон, снижении усталости и психиатрических симптомов [78].

### **Лечебная диета**

В систематическом обзоре по оценке эффективности лечебной диеты при СФМ сообщается, что низкокалорийная диета, вегетарианская диета и диета на основе ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов, спиртов и полиолов (FODMAP) может оказывать благоприятное действие.

Однако представить точные результаты сложно из-за недостаточного количества статей на эту тему и низкого качества доказательств [79]. Отмечалось, что специальной диеты для СФМ не существует, и контроль веса и пищевые антиоксиданты могут положительно повлиять на симптомы СФМ [80].

### **Выводы**

СФМ представляет собой заболевание, распространенное во всем мире. Возросший за последние годы объем научных исследований по СФМ отражает неполное понимание этиологии и патогенеза и растущий интерес к эпидемиологии, диагностике и лечению СФМ.

Подходы к диагностике СФМ значительно эволюционировали со временем, и произошел сдвиг от оценки только боли до внимательного исследования разнообразной симптоматики СФМ. Сложная этиология и патогенез СФМ и тот факт, что за клинические признаки ответственны разные механизмы, требуют многомерного подхода к лечению.

Таким образом, лечение СФМ должно включать сочетание фармакологических и нефармакологических способов лечения. Кроме того, следует учитывать индивидуальные характеристики и подбирать лечение индивидуально.

#### Литература

- Offenbaecher M, Kohls N, Ewert T, et al. Pain is not the major determinant of quality of life in fibromyalgia: results from a retrospective "real world" data analysis of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2021; 41: 1995–2006, DOI: 10.1007/s00296-020-04702-5.
- Álvarez-Gallardo IC, Estévez-López F, Torres-Aguilar XC, et al. Physical activity, sedentary behaviour, physical fitness, and cognitive performance in women with fibromyalgia who engage in reproductive and productive work: the al-Andalus project. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 3585–3593, DOI: 10.1007/s10067-019-04750-8.
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 786–792, DOI: 10.1002/acr.21896.
- Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia Best practices based on current scientific evidence. *Reumatismo* 2021; 73: 89, DOI: 10.4081/reumatismo.2021.1362.
- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3891, DOI: 10.3390/ijms22083891.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 645–660, DOI: 10.1038/s41584-020-00506-w.
- Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1409–1417, DOI: 10.1007/s00296-011-1999-3.
- Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 117, DOI: 10.1186/ar2715.
- Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, et al. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 184–187, DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.06.002.
- Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 224, DOI: 10.1186/1471-2474-12-224.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 448–453, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003.
- Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 777–785, DOI: 10.1002/acr.21931.
- Mas A, Carmona L, Valverde M, et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 2: 519–526.
- Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1527–1539, DOI: 10.1007/s00296-017-3725-2.
- Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol* 2017; 57: 356–363, DOI: 10.1016/j.rbre.2017.01.005 [Article in English, Portuguese].
- Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140–144.
- Çakırbay H, Cebi A, Cebi E, et al. Risk factors of fibromyalgia in Turkish women. *Pain Clin* 2006; 18: 251–257, DOI: 10.1163/156856906778026211.
- Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2010; 26: 284–290, DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cf599f.
- Berger A, Dukes E, Martin S, et al. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1498–1508, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x.
- Kumbhare D, Ahmed S, Watter S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10: 13–26, DOI: 10.1177/1759720X17740076.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160–172, DOI: 10.1002/art.1780330203.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, et al. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017; 57 (Suppl 2): 467–476, DOI: 10.1016/j.rbre.2017.07.002 [Article in English, Portuguese].
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600–610, DOI: 10.1002/acr.20140.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 1113–1122, DOI: 10.3899/jrheum.100594.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 319–329, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain* 2019; 20: 611–628, DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
- Giorgi V, Sirotti S, Romano ME, et al. Fibromyalgia: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 1065–1072, DOI: 10.55563/clinexprheumatol/iff9gk2.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 2016; 157: 1382–1386, DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
- Martínez-Lavin M. Centralized nociplastic pain causing fibromyalgia: an emperor with no cloths? *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3915–3917, DOI: 10.1007/s10067-022-06407-5.
- Bidari A, Ghavidel-Parsa B. Nociplastic pain concept, a mechanistic basis for pragmatic approach to fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 2939–2947, DOI: 10.1007/s10067-022-06229-5.
- Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397: 2098–2110, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
- Shraim MA, Massé-Alarie H, Hodges PW. Methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a systematic review. *Pain* 2021; 162: 1007–1037, DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002113.
- Ghavidel-Parsa B, Bidari A, Atrkarroushan Z, Khosousi MJ. Implication of the nociplastic features for clinical diagnosis of fibromyalgia: development of the preliminary nociplastic-based fibromyalgia features (NFF) tool. *ACR Open Rheumatol* 2022; 4: 260–268, DOI: 10.1002/acr.2.11390.
- Alberti FF, Becker MW, Blatt CR, et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 1965–1978, DOI: 10.1007/s10067-022-06129-8.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, et al. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 311–319, DOI: 10.1016/j.berh.2011.03.001.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Lyrica (pregabalin) Oral Solution 20 mg/ml. FDA. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022488\\_lyrica\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022488_lyrica_toc.cfm) (2010) [Access: 5.10.2022].
- U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Savella (Milnacipran HCl) Tablets. FDA. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022256s000T0C.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022256s000T0C.cfm) (2009) [Access: 5.10.2022].
- Food and Drug Administration. Drug approval package: Cymbalta (duloxetine hydrochloride), 20, 30, and 60 mg capsules. FDA. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022516\\_cymbalta\\_tocEDT.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022516_cymbalta_tocEDT.cfm) (2010) [Access: 5.10.2022].
- Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines* 2017; 5: 20, DOI: 10.3390/biomedicines5020020.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388–2395, DOI: 10.1001/jama.292.19.2388.
- Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD012188, DOI: 10.1002/14651858.CD012188.pub2.
- Evick D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil* 2019; 65: 111–123, DOI: 10.5606/tftrd.2019.4815.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD011790, DOI: 10.1002/14651858.CD011790.pub2.
- Ohta H, Oka H, Usui C, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R217, DOI: 10.1186/ar4056.
- Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 2643–2552, DOI: 10.3899/jrheum.110569.

46. Häuser W, Urrútia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD010292, DOI:10.1002/14651858.CD010292.
47. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD007115, DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
48. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD011735, DOI:10.1002/14651858.CD011735.
49. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 201, DOI: 10.1186/ar4441.
50. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 1123–1150, DOI:10.1586/14737175.2015.1091726.
51. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 532–543, DOI: 10.1093/rheumatology/keq354.
52. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9–13, DOI: 10.1002/art.20076.
53. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, et al. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2011; 38: 2653–2663, DOI: 10.3899/jrheum.110194.
54. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 318–328, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
55. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 519–527, DOI: 10.1002/art.21319.
56. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD009807, DOI: 10.1002/14651858.CD009807.
57. Rico-Villademoros F, Postigo-Martin P, García-Leiva JM, et al. Patterns of pharmacologic and non-pharmacologic treatment, treatment satisfaction and perceived tolerability in patients with fibromyalgia: a patients' survey. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl 123): 72–78.
58. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55:301–313, DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05524-2.
59. Aman MM, Jason Yong R, Kaye AD, Urman RD. Evidencebased non-pharmacological therapies for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 33, DOI: 10.1007/s11916-018-0688-2.
60. Geraghty AWA, Maund E, Newell D, et al. Self-management for chronic widespread pain including fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0254642, DOI: 10.1371/journal.pone.0254642.
61. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2192–2200, DOI: 10.1001/archinte.167.20.2192.
62. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 951354, DOI: 10.1155/2012/951354.
63. Newcomb LW, Koltyn KF, Morgan WP, Cook DB. Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1106–1113, DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182061b49.
64. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1143–1150, DOI:10.1007/s00296-010-1369-6.
65. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012700, DOI: 10.1002/14651858.CD012700.
66. Häuser W, Klose P, Langhorst J, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R79, DOI: 10.1186/ar3002.
67. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD010884, DOI: 10.1002/14651858.CD010884.
68. Kim SY, Busch AJ, Overend TJ, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD013419, DOI: 10.1002/14651858.CD013419.
69. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD011336, DOI: 10.1002/14651858.CD011336.
70. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD013340, DOI: 10.1002/14651858.CD013340.
71. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome – a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 1991–2005, DOI: 10.3899/jrheum.100104.
72. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD009796, DOI: 10.1002/14651858.CD009796.pub2.
73. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008; 29: 119–130, DOI: 10.1007/s00296-008-0674-9.
74. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R141, DOI: 10.1186/ar4603.
75. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther* 2015; 20: 257–264, DOI:10.1016/j.math.2014.09.003.
76. Theadom A, Croypley M, Smith HE, et al. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD001980, DOI: 10.1002/14651858.CD001980.pub3.
77. Adler-Neal AL, Zeidan F. Mindfulness meditation for fibromyalgia: mechanistic and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 59, DOI: 10.1007/s11926-017-0686-0.
78. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, et al. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2013; 33: 193–207, DOI: 10.1007/s00296-012-2360-1.
79. Silva AR, Bernardo A, Costa J, et al. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med* 2019; 51 (sup 1): 2–14, DOI: 10.1080/07853890.2018.1564360.
80. Kadayıfçı FZ, Bradley MJ, Onat AM, et al. Review of nutritional approaches to fibromyalgia. *Nutr Rev* 2022; 80: 2260–2274, DOI: 10.1093/nutrit/nuac036.