

# Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе

Чичасова Н.В., Иголкина Е.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское ш., 34А

В статье приводятся данные о патогенетически значимых параметрах, участвующих в восприятии боли при фибромиалгии (ФМ): повышенная чувствительность или плотность допаминовых  $D_2$ -рецепторов, усиление болевого сигнала в связи с увеличением уровня субстанции P и недостаточная его модификация, обусловленная низким уровнем серотонина, феномен аллодинии, психосоматический компонент.

Приведены новые классификационные критерии ФМ и оценка тяжести симптомов, входящих в эти критерии. Показано, как изменилась терапия боли при ФМ за последнее десятилетие: уменьшение использования периферических анальгетических средств, трициклических антидепрессантов, возрастание частоты назначения ингибиторов обратного захвата серотонина (дулоксетина, милнаципрана) и прегабалина. Продемонстрированы эффективность и удовлетворительная переносимость прегабалина при боли. Проведено сравнение эффективности и переносимости дулоксетина, милнаципрана и прегабалина по данным 17 рандомизированных контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** фибромиалгия; патогенез; классификационные критерии; терапия.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе. Современная ревматология. 2014;(2):76–82.

## Current therapy of fibromyalgia syndrome

Chichasova N.V., Igolkina E.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The data on pathogenetically significant parameters that are involved in pain perception in fibromyalgia (FM) patients (increased sensitivity or density of dopamine receptors  $D_2$ , enhanced pain signal due to the elevated substance P level or insufficient modification of the pain signal caused by low serotonin level; allodynia phenomenon; and the psychosomatic component) are reported.

New classification criteria of FM and assessment of severity of the symptoms included in these criteria are presented. The changes that have taken place in therapy of FM pain over the past decade are demonstrated: less frequent use of peripheral analgesics, tricyclic antidepressants; more frequent use of serotonin reuptake inhibitors (duloxetine, milnacipran) and pregabalin. The effectiveness and fair pain tolerability of pregabalin are demonstrated. The effectiveness and tolerability of duloxetine, milnacipran, and pregabalin are compared using the data of 17 randomized controlled trials.

**Keywords:** fibromyalgia; pathogenesis; classification criteria; therapy.

**Contacts:** Natal'ya V. Chichasova; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Reference:** Chichasova NV, Igolkina EV. Current therapy of fibromyalgia syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):76–82. (In Russ.)

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-76-82>

Фибромиалгия (ФМ) – хронический синдром, снижающий работоспособность, регистрируется примерно у 2% популяции, чаще у женщин [1]. Частота ФМ в разных странах варьирует: от 0,66% в Дании до 10,5% в Норвегии [2], в США она колеблется от 2 до 11%. Оценить распространенность ФМ в Российской Федерации не представляется возможным из-за отсутствия эпидемиологических исследований. Считается, что распространенность ФМ в среднем составляет 0,7–13% среди взрослых женщин (2–3%) и мужчин (0,2–3,9%) [3–5]. Наиболее часто дебют ФМ приходится на 28–37 лет, хотя в последнее время появляется все больше сообщений о том, что частота синдрома увеличивается с возрастом, достигая максимума между 60–79 годами [4, 6].

Соотношение женщин и мужчин составляет 1:7 – 1:9. Первое обращение больного к врачу обычно отсрочено от начала ФМ на несколько лет (в среднем на 8–10 лет), так как боль носит хронический характер и нарастает медленно [4].

Этиология ФМ неизвестна. Обсуждаются наследственные факторы, поскольку ФМ среди родственников первой степени встречается в 26–50% случаев, что значительно чаще, чем в популяции [7], хотя семейная агрегация может быть обусловлена и влиянием факторов внешней среды. Отмечено, что в группе, состоявшей из 201 больной ФМ (рис.1), достоверно чаще, чем в группе, включавшей 198 здоровых женщин (контроль), в детстве диагностировался синдром ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – де-

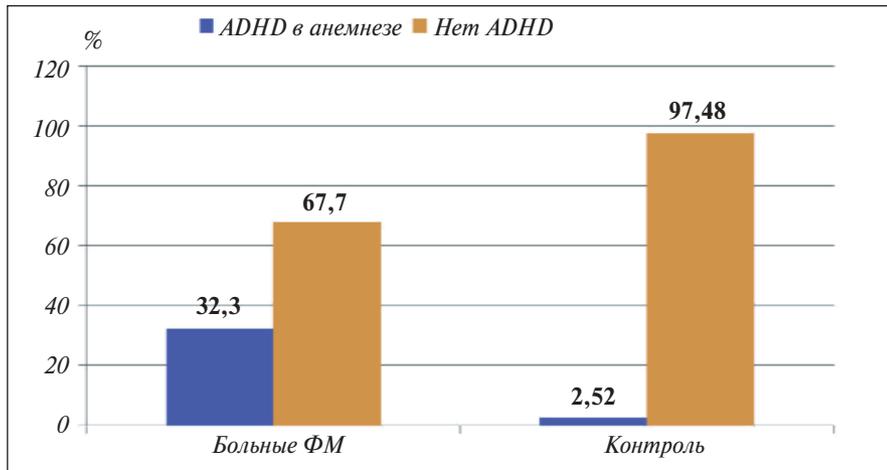


Рис. 1. Частота в анамнезе синдрома ADHD у больных ФМ (n=201) и здоровых (n=198; контроль) женщин

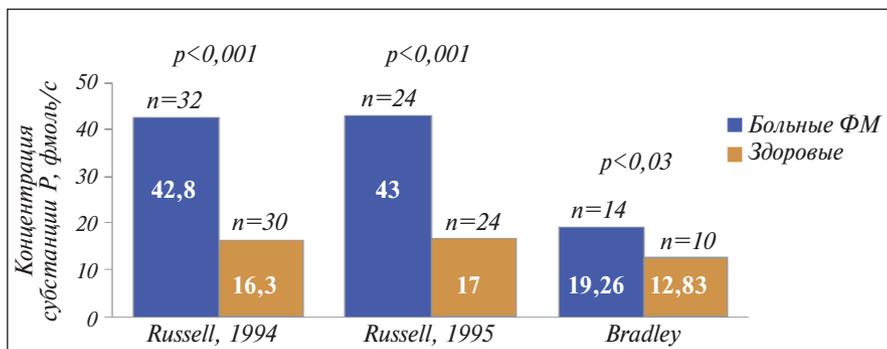


Рис. 2. Уровень субстанции P в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных ФМ по сравнению со здоровыми (контроль), по данным различных клинических исследований. ЦСЖ получена при люмбальной пункции; уровень субстанции P определен радиоиммунным методом

фицит внимания, гиперактивность): соответственно у 32,3 и 2,5% ( $\chi^2=59,42$ ) [8]. Если пациенты сообщают об остром начале ФМ, следует исключать ее вторичный характер, обусловленный инфекционными заболеваниями (Лайм-боррелиоз, инфекция парвовирусом В19, вирусами Коксаки, гепатита С, Эпштейна – Барр) или физической и/или эмоциональной травмой (операция, дорожная травма и др.). Так как хроническая боль при ФМ прогрессирует очень медленно, больные ФМ обращаются к врачу обычно через 6–8 лет после начала заболевания.

В ряде работ обсуждалась роль системы HLA в развитии ФМ: у таких больных повышенный уровень DR4-антигена обнаружен в 64% случаев против 30% у здоровых [9]; отмечена достоверная связь HLA-региона с ФМ [10], хотя другие авторы такой связи не наблюдали [11]. После того как были получены доказательства участия серотониновой системы в патогенезе ФМ [12], генетические исследования направлены на поиск генов, участвующих в модуляции этой системы. При сравнении генотипа гена транспорта серотонина (5-HTT) была выявлена более высокая частота S/S-генотипа у больных ФМ по сравнению со здоровыми [13]. Эти данные впоследствии подтвердились в исследовании, проведенном у палестинских арабов и израильских евреев [14]. Хотя частота выявления полиморфизма T102C рецепторного гена 5-HT2A (другого кандидатного гена серотонинового рецептора) [15],

как и HTR3A- и HTR3B-участков гена серотонинового рецептора [16], у больных ФМ и здоровых не различалась.

Дофамин является ключевым нейротрансмисмитером ЦНС, участвующим и в трансмиссии боли. Изменение метаболизма дофамина наблюдается при многих заболеваниях – болезни Паркинсона, шизофрении, синдроме ADHD. При ФМ снижена пресинаптическая активность дофамина, что было установлено при позитронной эмиссионной томографии [17]. В связи с этим исследования генетических маркеров, связанных с допаминергической системой, представляют особый интерес. У больных ФМ показаны повышенная чувствительность или плотность допаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов [18], достоверное уменьшение числа повторений в третьей цитоплазматической петле D<sub>4</sub>-рецептора гена [19]. Тем не менее четкая ассоциация между ФМ и транспортным геном дофамина не установлена.

Субстанция P (нейрокинин, 11-аминокислотный пептид) выполняет разнообразные функции в ноцицепции. Ноцицепторный механизм боли при ФМ многие годы активно обсуждался в литературе, поскольку повышение чувствительности ноцицепторов в ответ на воздействие эндогенных алгических агентов может быть вызвано мышечными, нейрональными и микроциркуляторными изменениями на

периферии. Показано, что уровень субстанции P в спинномозговой жидкости у больных ФМ повышен (рис.2) [20, 21], обнаружена ассоциация (недостоверная) между тахикининовым NK1-рецептором субстанции P и ФМ [22]. Для пациентов с ФМ характерны усиление болевого сигнала в связи с увеличением уровня субстанции P и недостаточная его модификация, обусловленная недостатком серотонина [20].

Центральная сенситизация (ЦС) – важный компонент формирования хронической боли [23]. Для ЦС характерна повышенная реакция ЦНС на слабые стимулы. При ФМ практически во всех случаях регистрируется феномен аллодинии – возникновение боли в ответ на «неболевого стимул», гипералгезия [24]. Функциональное магнито-резонансное исследование (ФМРИ) мозга подтвердило снижение болевых порогов у больных ФМ (рис. 3) [25]. В связи с этим модель формирования хронической боли при ФМ, предложенная М.В. Юнус и соавт в 1994 г. (рис. 4), не потеряла своего значения [26].

Психосоматическая боль, возникающая при эмоциональной депрессии или социальном стрессе, также обусловлена рядом нейрогуморальных сдвигов. Пациенты с ФМ достоверно чаще сообщают о потере близких, разводах, разлуках, однако, вероятно, в данном случае имеют место и измененная оценка ситуации, неспособность противостоять неблагоприятным жизненным событиям. Коморбидная де-

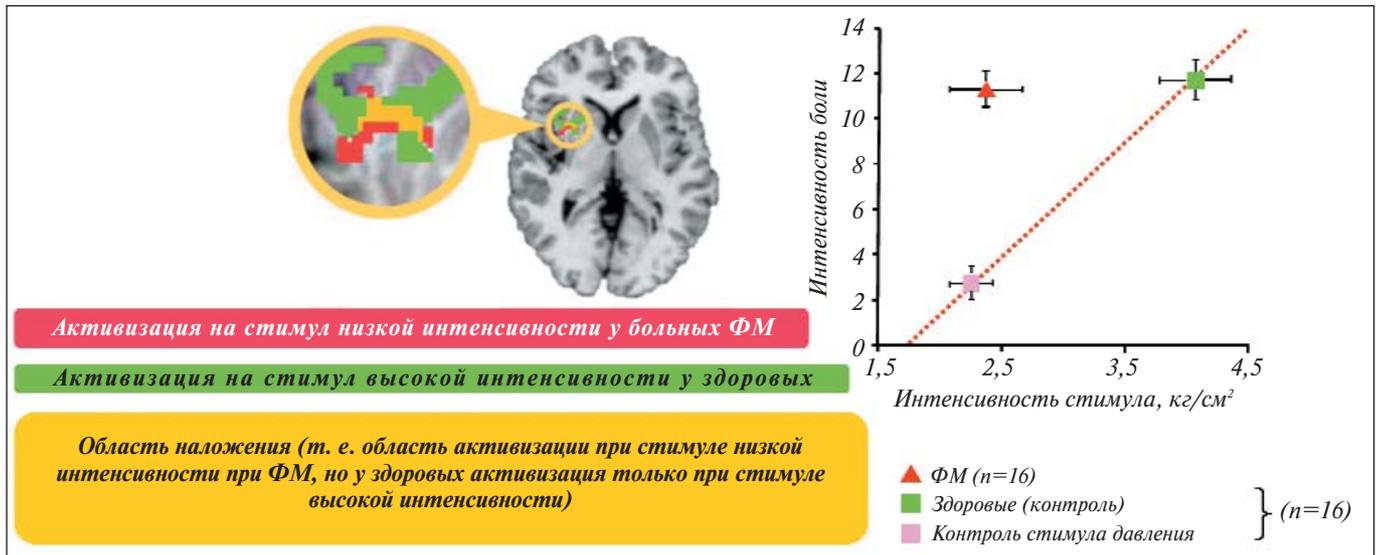


Рис. 3. Данные ФМРИ у больных ФМ\*

прессия выявляется при ФМ очень часто – у 70% женщин и почти у 60% мужчин (рис. 5) [6].

Таким образом, формирование боли при ФМ может носить многокомпонентный характер (табл.1) [27].

В течение 20 лет для классификации ФМ использовались критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [28], которые включали продолжительность генерализованной боли в мышцах не менее 3 мес, выраженную болезненность в 11 из 18 специфических анатомических зон (так называемых tender points), располагающихся в местах соединения фиброзной и мышечной ткани, при отсутствии других причин генерализованной боли (рис. 6). В 2010 г. были предложены новые критерии ФМ (табл. 2) [29], в которые были внесены принципиальные изменения:

- 1) исключены tender points из критериев и определения ФМ, в котором они ранее занимали центральное место;
- 2) изменено определение ФМ;
- 3) признана важная роль количественного измерения генерализованной боли (индекс генерализованной боли – ИГБ);
- 4) включены основные симптомы болезни;
- 5) введены шкалы тяжести (интенсивности) генерализованной боли и симптомов ФМ (ШТС). Исключение такого признака, как tender points, связано с тем, что в реальной практике врачи либо не определяют их, либо определяют неправильно.

А по данным Многоцентрового комитета по критериям, ключевыми симптомами ФМ являются утомляемость, ког-

нитивные расстройства и соматические симптомы [30–33]. Среди наиболее частых симптомов ФМ выделяют также нарушения сна [34], синдром раздраженной кишки, нарушения

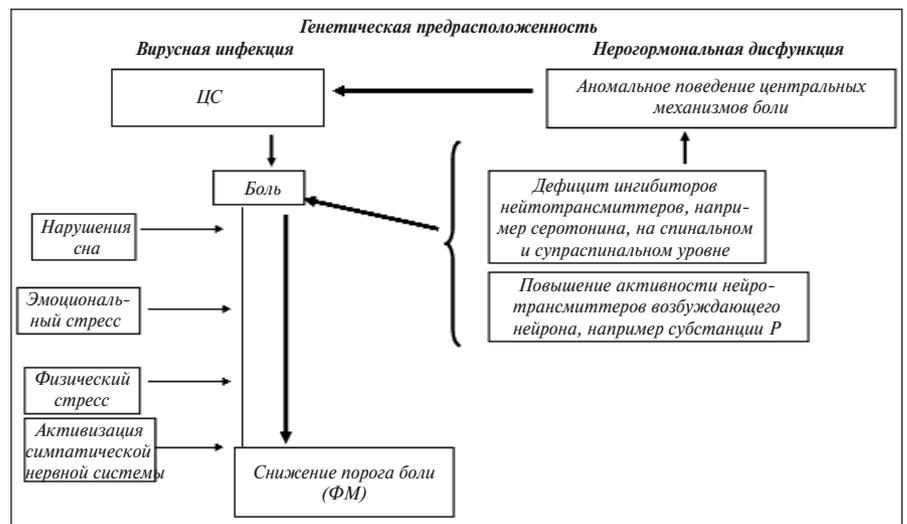


Рис. 4. Этиопатогенетическая модель ФМ [26]

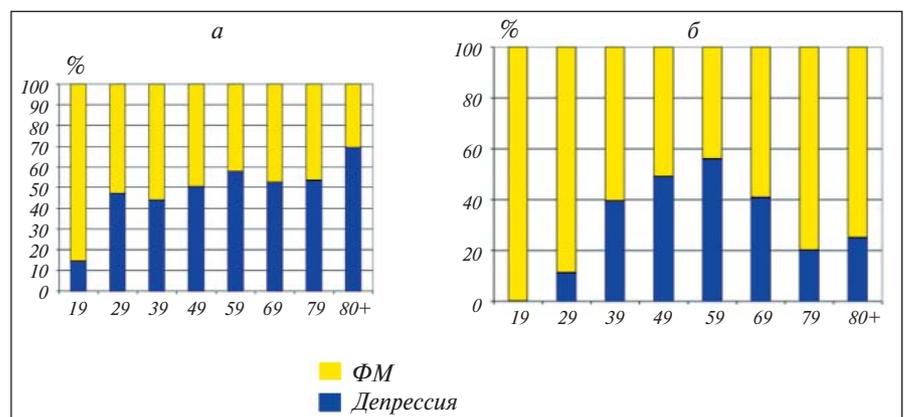


Рис. 5. Частота выявления коморбидной депрессии у женщин (а) и мужчин (б), стратифицированная по возрасту

О Б З О Р Ы

Таблица 1. *Механизмы развития хронической генерализованной боли при ФМ (Н.В. Чичасова, Е.В. Иголкина, 1999)*

Механизм	Патологические проявления	Результат
Нарушения микроциркуляции	Увеличение толщины эндотелия и базальной мембраны, дезорганизация эндотелиальных клеток	Снижение уровня АТФ и фосфоркреатина, что приводит к постоянной активности актин-миозинового аппарата и поддерживает состояние гипоксии мышечных волокон с освобождением периферических аллогенных субстанций и сенсibilизацией ноцицепторов
Реактивный механизм	Структурные и физиологические дефекты позвоночника (сколиоз, спондилез, spina bifida), синдром гипермобильности	Повышение мышечного тонуса и развитие болевого синдрома
Психосоматический механизм	Депрессия, тревога, социальный стресс	Изменение обмена серотонина и других нейромедиаторов боли, оценки боли, алгический синдром
Центральный механизм	Редукция опиатных $\mu$ -к-рецепторов. Снижение уровня серотонина сыворотки. Повышение уровня субстанции Р	Снижение порога болевой чувствительности. Снижение ингибции активности ноцицепторов, нарушения сна, изменение настроения, депрессия. Усиление местной циркуляции, экстравазация плазмы – нейrogenное воспаление; стимуляция тучных клеток с освобождением алгических агентов активизирующих ноцицепторы

мочеиспускания, вегетативные расстройства [29].

Успехи в изучении патогенеза ФМ за последнее время привели и к изменению фармакотерапии боли при этом заболевании. Переоценка значения отдельных симптомов способствовала преобразованию дизайна рандомизированных контролируемых исследований: первичными конечными точками стали считаться выраженность боли, (а не количество tender points) и выраженность ключевых симптомов ФМ.

Метаанализ исследований, проведенных до 1999 г. и посвященных оценке эффективности различных видов фармакотерапии, включал 16 плацебоконтролируемых исследований и 17 исследований эффективности: а) одного препарата, б) при перекрестном дизайне [35]. Было показано, что антидепрессанты достоверно уменьшают проявления ФМ (в том числе боль), а миорелаксанты – симптомы (в том числе количество tender points). Тем не менее достоверное улучшение по сравнению с плацебо было зарегистрировано только в 4 из 16 плацебоконтролируемых исследований.

За 2000–2010 гг. в лечении ФМ ведущее место заняли прегабалин и ин-

Таблица 2. *Диагностические критерии ФМ 2010 г. и оценка выраженности симптомов*

**Критерии: пациент соответствует диагнозу ФМ при наличии 3 признаков:**

1. ИГБ  $\geq 7$  и тяжесть симптомов по ШТС  $\geq 5$  баллов; или ИГБ 3–6 баллов и ШТС  $\geq 9$  баллов
2. Симптомы на этом уровне должны сохраняться не менее 3 мес
3. У пациента не должно быть состояний, которые могут объяснять боль

**Разъяснения:**

1. ИГБ: регистрация числа областей, в которых пациент испытывал боль  $> 1$  нед. Счет колеблется от 0 до 19  
Справа и слева: область плечевого пояса, область плеча, область предплечья, область ягодиц, трохантера, область бедра, область голени, область нижней челюсти; область груди, живота, верхней части спины, нижней части спины, шеи.

2. Счет по ШТС:

- утомляемость
- отсутствие бодрости при пробуждении
- когнитивные симптомы

Для каждого из 3 симптомов уровень тяжести определяется по следующей шкале:

- 0 – нет симптомов
- 1 – легкие или умеренные симптомы, в большинстве случаев слабые или интермиттирующие
- 2 – умеренные, серьезные симптомы, возникающие часто и/или с умеренной частотой
- 3 – выраженные симптомы

Учет соматических симптомов определяется в целом:

- 0 – нет симптомов
- 1 – несколько симптомов
- 2 – умеренное число симптомов
- 3 – большое число симптомов

Счет ШТС представляет собой сумму тяжести 3 симптомов (утомляемость, отсутствие бодрости при пробуждении, когнитивные симптомы) + общая тяжесть соматических симптомов. Общий счет колеблется от 0 до 12

**Примечание.** Соматические симптомы включают: боль в мышцах, синдром раздраженной кишки, усталость/утомляемость, головную боль, боль/спазм в животе, онемение/дрожь, головокружение, бессоницу, депрессию, запор, тошноту, боль в верхней части живота, нервозность, боль в груди, туманное зрение, повышение температуры тела, диарею, сухость во рту, зуд, одышку, феномен Рейно, крапивницу, демографизм, круги в глазах, рвоту, изжогу, язвы во рту, уменьшение или изменение вкуса, сухие глаза, затрудненность вдоха, снижение аппетита, сыпь, светочувствительность, нарушения слуха, выпадение волос, учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, спазм мочевого пузыря.

О Б З О Р Ы

Таблица 3. Основные исследования прегабалина при ФМ

Исследование	L.J. Crofford и соавт. [38] (n=529)	L.M. Arnold и соавт. [40], LIFT (n=1056)	P.J. Mease и соавт. [39], RELIEF (n=1077)	L.J. Crofford и соавт. [41], FREEDOM (n=1059)
Длительность, нед	8	13	14	26
Кратность приема в сутки	3 раза	2 раза	2 раза	2 раза
Доза, мг/сут	150 300 450	300 450 600	300 450 600	Гибкая доза 300–600
Подбор дозы, нед	1	1	2	3 (открытая фаза)
Первичный критерий эффективности	Уменьшение интенсивности боли (ВАШ, дневник боли по 10-балльной шкале)	Уменьшение интенсивности боли, FIQ, PGIC	Уменьшение интенсивности боли, FIQ, PGIC	Потеря эффекта (<30% уменьшение боли) или ухудшение
Вторичные критерии эффективности	≥30 и ≥50% уменьшение боли, SF-MPQ, MOS, MAF, SF-36, HADS			Время до ухудшения, PGIC, FIQ, MOS, MAF, SF-36

**Примечание.** FIQ – опросник тяжести ФМ; PGIC – самооценка пациентом улучшения состояния; SF-MPQ – краткая форма опросника боли Мак-Гилла; MOS – шкала оценки качества сна; MAF – оценка утомляемости, SF-36 – опросник качества жизни, HADS – шкала оценки тревоги и депрессии.

гибиторы обратного захвата серотонина [36]. Уменьшилось использование периферических анальгетических средств (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП – и парацетамола), которые неэффективны при ФМ [37], но традиционно назначаются врачами при боли любого генеза, а также сильных и слабых опиоидов (рис. 7). Ранее применявшиеся трициклические антидепрессанты уступили место ингибиторам обратного захвата серотонина (дулоксетин, милнаципран), эффективность и переносимость которых явно лучше. При превалировании когнитивных расстройств эти средства могут быть препаратами выбора.

Прегабалин, имея высокую аффинность к  $\alpha\delta$ -протеину в ЦНС, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию P) в перевозбужденных нейронах, продемонстрировал хороший эффект, выразившийся в уменьшении основных проявлений ФМ, в первую очередь боли.

Основные исследования прегабалина представлены в табл. 3. Хотя в первом 8-недельном исследовании L.J. Crofford и соавт [38] прегабалин только в дозе 450 мг/сут (но не 150–300 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению интенсивности боли (по дневнику) через 1 нед, улучшению сна через 1 нед и общего состояния пациента и некоторых показателей качества жизни (SF-36) через 8 нед, в дальнейших, более длительных, исследованиях [39, 40] было показано: достоверное и быстрое уменьшение интенсивности боли при использовании прегабалина в дозе 300, 450 и 600 мг/сут (рис.8); достоверное и стабильное улучшение показателей самооценки состояния пациента при использовании всех доз препарата в обоих исследованиях (PGIC); достоверное уменьшение тяжести ФМ при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [40]; улучшение качественных и количественных характеристик сна; улучшение некоторых параметров опросника оценки общего состояния здоровья SF-36 при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [40]. Не получено достоверного уменьшения по сравнению с плацебо по

шкалам тревоги, депрессии, утомляемости, что можно объяснить относительно коротким периодом исследований. В продленном исследовании FREEDOM [41] продемонстрирована выживаемость эффекта прегабалина в течение не менее 6 мес после 24-недельного курса лечения и показано, что для влияния на утомляемость и качество сна необходим длительный прием препарата (>3 мес).

Переносимость препарата, как правило, хорошая. Основные побочные эффекты – головокружение, сонливость, сухость во рту, нечеткость зрения [42] – выражены слабо, отмечаются в начале терапии и проходят самостоятельно при ее продолжении. У некоторых пациентов наблюдается увеличение массы тела (дозозависимый эффект).

Кроме прегабалина, регуляторными органами США (FDA – Food and Drug Administration) для лечения ФМ одобрены и ингибиторы обратного захвата серотонина (дулоксетин и милнаципран). Прямых сравнительных исследований этих трех препаратов не проводилось, но, по данным 17 РКИ, законченным к 2009 г. и включивших 7739 больных

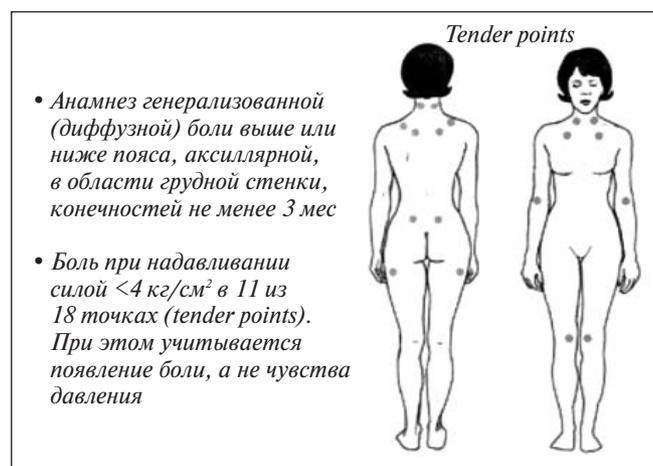


Рис. 6. Диагностические критерии ФМ (ACR, 1990)

ОБЗОРЫ

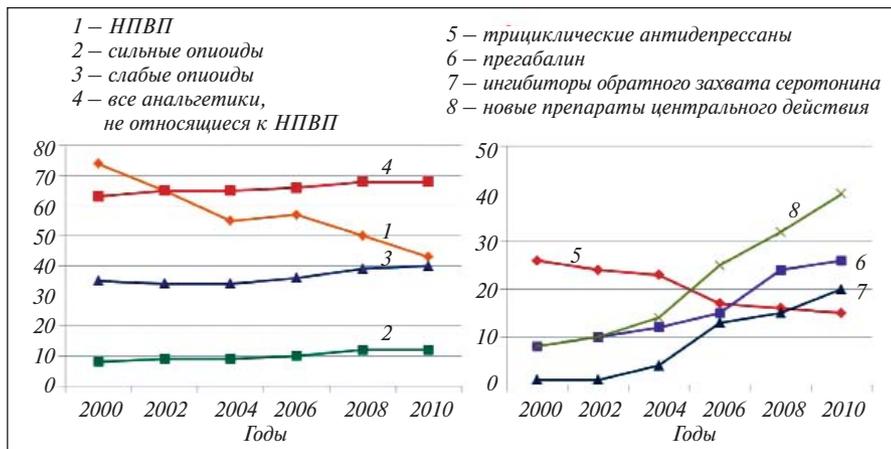


Рис. 7. Лечение ФМ: 2000–2010 гг.

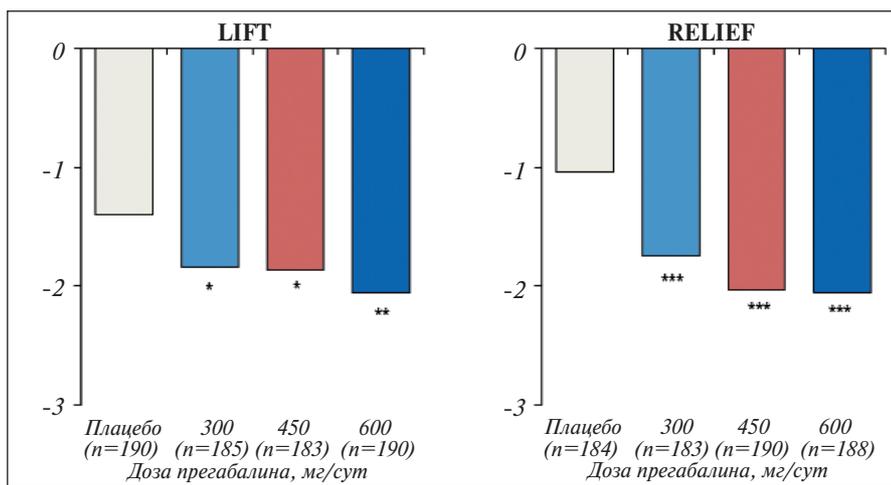


Рис. 8. Исследование прегабалина (LIFT и RELIEF): уменьшение интенсивности боли. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с плацебо. LIFT – 13-недельное исследование; RELIF – 14-недельное исследование

ФМ [43], можно сделать следующие выводы: 1) все 3 препарата были эффективнее плацебо в отношении боли (нет отличий по 30% уменьшению боли); 2) не было достоверных отличий по сравнению с плацебо у дулоксетина в отношении утомляемости, у милнаципрана в отношении наруше-

ния сна и у прегабалина в отношении депрессии; 3) дулоксетин и прегабалин достоверно лучше, чем милнаципран, уменьшали боль и нарушения сна; дулоксетин достоверно лучше влиял на депрессивное настроение; милнаципран и прегабалин достоверно лучше, чем дулоксетин, уменьшали утомляемость; 4) частота отмены из-за нежелательных явлений была одинакова для всех трех препаратов, риск развития головной боли и тошноты был выше у ингибиторов обратного захвата серотонина, чем у прегабалина, а риск развития диареи был самым высоким у дулоксетина.

Таким образом, при лечении больных ФМ следует учитывать все клинические проявления этого синдрома. Желательно консультировать больных у психолога и/или психиатра. Назначение психотропных препаратов оправдано при преобладании когнитивных расстройств и должно проводиться психиатром, длительность такого лечения варьирует, но, как правило, не превышает 2–3 мес. Большинство больных нуждаются в надежном обезболивании, улучшении качества и продолжительности сна, уменьшении утомляемости, которая при ФМ нередко приводит к снижению (или утрате) трудоспособности [44]. Ухудшение качества жизни больных ФМ сопоставимо с таковым при других заболеваниях, сопровождающихся хронической болью [45]. Применение прегабалина (лирика) позволяет добиваться подавления всех основных проявлений ФМ, в первую очередь боли, в короткие сроки (уменьшение симптомов уже через 1 нед лечения) и продолжать эффективную и безопасную терапию длительное время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380104>.
2. Moork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):281–4. DOI: [10.1002/art.33346](http://dx.doi.org/10.1002/art.33346).
3. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380104>.
4. Чичасова НВ. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение. *Русский медицинский журнал.* 1999;6(18):1190–4. [Chichasova NV. Fibromyalgia syndrome: clinic, diagnostics, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 1999;6(18):1190–4. (In Russ.)]
5. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):547–61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00042-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00042-1).
6. Sauer K, Kemper C, Glaeske G, et al. Fibromyalgia syndrome: Prevalence pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data. *Joint Bone Spine.* 2011;78(1):80–4. DOI: [10.1016/j.jbspin.2010.05.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.003). Epub 2010 Jul 31.
7. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):76–83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1%3C76::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1%3C76::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-G).
8. Reyero F, Ponte G, Rodriguez-Jimenez R, et al. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *Eur Psychiatry.* 2011;26(8):483–4. DOI: [10.1016/j.eurpsy.2010.03.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.012). Epub 2010 Jul 10.
9. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(4):355–8.

10. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(2):409–12.
11. Biasi G, Fioravanti A, Galeazzi M, et al. Absence of correlation between HLA antigens and fibromyalgia syndrome in Italian patients. *Ann Ital Med Int.* 1994;9(4):228–30.
12. Russell IJ, Vaeroy H, Javos M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):550–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350509>.
13. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S, et al. Possible association of a fibromyalgia with a polymorphism in the transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2482–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11%3C2482::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11%3C2482::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-B).
14. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLRP) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):845–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10103>.
15. Bondly B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999;6(5):433–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.1999.0262>.
16. Frank B, Niesler B, Bondly B, et al. Mutational analysis of serotonin receptor genes HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2004;23(4):338–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-0927-2>. Epub 2004 May 7.
17. Wood PB, Patterson 2nd JC, Sunderland JJ, et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with position emissio tomography: a pilot study. *J Pain.* 2007;8(1):51–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2006.05.014>. Epub 2006 Oct 4.
18. Malt EA, Olafsson S, Aakvag A, et al. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with budiprone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord.* 2003;75(1):77–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00025-3).
19. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004;9(8):730–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001506>.
20. Russel IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1593–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780371106>.
21. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Bonica's management of pain. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, editors. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. P. 73–152.
22. Ablin JN, Bar-Shira A, Yaron M, et al. Possible association between fibromyalgia and a novel 1354 G>C polymorphism in the TACRI (substance P receptor) gene in Ashkenazi patients. *Arthritis Rheum.* 2005;(Suppl):S269.
23. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain VRI. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Jan 8. pii: S0049-0172(14)00002-X. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.001.
24. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia – a review. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):273–9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.09.010. Epub 2008 Mar 28.
25. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10225>.
26. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. In: The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment. Pillemer SR, editor. New York: Haworth Medical; 1994. P. 5–21.
27. Чичасова НВ, Насонов ЕЛ, Иголкина ЕВ, Фоломеев МЮ. Применение трамладол гидрохлорид (Трамала) в ревматологической практике. Клиническая фармакология и терапия. 1999;8(1):69–72. [Chichasova NV, Nasonov EL, Igolkina EV, Folomeev MYu. Application of tramadol a hydrochloride (Tramala) in rheumatologic practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 1999;8(1):69–72. (In Russ.)]
28. Wolfe F, Smythe HA, Yunas MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330203>.
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600–10. DOI: 10.1002/acr.20140.
30. Mease P, Arnold LM, Choy EH, et al.; OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2318–29. DOI: 10.3899/jrheum.090367.
31. Choy EH, Arnold LM, Clauw DJ, et al. Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2330–4. DOI: 10.3899/jrheum.090368.
32. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* Suppl. 2005;75:6–21.
33. Mease P, Arnold LM, Bennett R, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1415–25.
34. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbance in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):961–7. DOI: 10.1002/art.23828.
35. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med.* 1999;21(2):180–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02908299>.
36. Wolfe F, Wallit BT, Katz RS, et al. Longitudinal patterns of analgesic and central acting drug use and associated effectiveness in fibromyalgia. *Eur J Pain.* 2013;17(4):585–6. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00234.x. Epub 2012 Nov 21.
37. Affaitati G, Constantini R, Fabrizio A, et al. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain.* 2011;15(1):61–9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.09.002.
38. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20983>.
39. Mease PJ, Russel IJ, Arnold LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheum.* 2008;35(3):502–14. Epub 2008 Feb 15.
40. Arnold LM, Russel IJ, Dirl EW, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(9):792–805. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.03.013. Epub 2008 Jun 3.
41. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *J Pain.* 2008;136(3):419–31. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.027. Epub 2008 Apr 8.
42. Arnold LM, Claw DJ, Dunegan J, et al. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(5):488–96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.
43. Hansor W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2010;11(6):505–21. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.01.002. Epub 2010 Apr 24.
44. Cathey MA, Wolfe F, Kleimhessel SM, et al. Functional ability and work status in patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1998;41:85–98.
45. Cormsen L, Rosenberg R, Bach F, et al. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010;14(2):127.e1-8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.03.010. Epub 2009 May 26.