

# La terapia farmacologica della fibromialgia

## *Pharmacological treatment of fibromyalgia*

M. Cazzola<sup>1</sup>, P. Sarzi-Puttini<sup>2</sup>, D. Buskila<sup>3</sup>, F. Atzeni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo" di Busto Arsizio, Presidio di Saronno (VA);

<sup>2</sup>U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera "L. Sacco", Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina H, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

### SUMMARY

*Fibromyalgia syndrome (FM) is a condition of chronic and diffuse muscular pain affecting particularly middle aged women. The aetiology of FM is not completely understood and it is currently considered a disorder of pain regulation. The most efficacious compounds include the tricyclic drugs and mixed reuptake inhibitors. Recent works suggest that the anticonvulsant medications pregabalin and gabapentin are also effective. Moreover, two serotonin and norepinephrine-reuptake inhibitors-duloxetine and milnacipran show encouraging results in treating FM symptoms. The results of clinical trials of anti-inflammatory medications have been generally disappointing, but three RCTs have found that tramadol (with or without acetaminophen) is effective in FM.*

Reumatismo, 2007; 59(4):280-291

### INTRODUZIONE

La fibromialgia (FM) rappresenta una condizione clinica di frequente riscontro nella pratica clinica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso (1, 2). La sua prevalenza nella popolazione generale è stimata tra l'1-3% con una maggiore incidenza nel sesso femminile. I criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR) prevedono, per porre diagnosi, la presenza di dolore muscoloscheletrico diffuso e la positività di almeno 11/18 tender points (TPs) (3). Oltre al dolore muscoloscheletrico i pazienti fibromialgici lamentano, quasi invariabilmente, numerosi altri sintomi quali affaticamento, disturbi del sonno, sindrome da colon irritabile, cefalea ed alterazioni del tono dell'umore (1).

L'eziologia della FM non è ancora stata completamente chiarita, ma si pensa che alla sua origine

concorrano fattori esterni, quali lo stress, altre malattie ed una varietà di condizioni dolorose croniche diverse in alcuni (ma non in tutti) i pazienti. La patogenesi riconoscerebbe, invece, alterazioni a carico di numerosi neurotrasmettitori e del sistema neuro-endocrino: le modificazioni che si pensa abbiano un maggior ruolo nell'insorgenza della malattia riguardano la riduzione dei livelli di amine biogene, un'aumentata concentrazione di neurotrasmettitori eccitatori (tra cui la sostanza P) ed una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (4-8).

La sensibilizzazione neuronale in diverse aree del sistema nervoso centrale (SNC) rappresenta, ultimamente, l'ipotesi patogenetica maggiormente accreditata. Si pensa che l'insorgenza e la cronicizzazione della malattia siano dovute all'interazione tra un'aberrazione dei meccanismi fisiologici alla base della nocicezione e molteplici fattori psicologici ed ambientali. La diagnosi di FM comporta, in primo luogo, l'esclusione di qualsiasi altra causa di dolore articolare e muscolare. Si tratta di una sindrome complessa che comporta limitazioni funzionali significative, peggioramento della qualità della vita e costi sociali considerevoli; il trattamento appropriato, tuttavia, sembra ri-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Atzeni Fabiola

U.O. Reumatologia

Azienda Ospedaliera "L. Sacco"

Via G.B. Grassi, 74

20157 Milano, Italia

E-mail: atzenifabiola@hotmail.com

durre in modo significativo il grado di disabilità (9-13). Gli obiettivi del trattamento della FM sono rappresentati dalla riduzione del dolore e dal miglioramento della funzione; ciò è possibile con un approccio multimodale, farmacologico, riabilitativo e psicoterapeutico. I farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel trattamento della FM sono quelli che agiscono a livello del SNC, come gli antidepressivi, i miorilassanti e gli anticonvulsivanti; queste sostanze agirebbero a livello dei neuromodulatori (ad es. serotonina, noradrenalina ecc.) le cui modificazioni avrebbero un ruolo patogenetico nel determinismo di questa malattia. Il trattamento farmacologico della FM, tuttavia, è spesso insoddisfacente: dalla revisione critica degli studi randomizzati e controllati (RCT) emerge che gli analgesici ed i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non sono efficaci; con gli antidepressivi triciclici si ottengono effetti terapeutici limitati mentre, dati più recenti, suggeriscono l'utilità della duloxetina, del milnacipran e del pregabalin.

## TERAPIA

Gli antidepressivi, gli oppioidi, i FANS, i sedativi, i miorilassanti e gli antiepilettici sono solo alcuni dei numerosi farmaci che sono stati utilizzati per il trattamento della FM; nonostante la miglior comprensione dei meccanismi patogenetici alla base di questa malattia, tuttavia, i risultati ottenuti con il solo trattamento farmacologico sono spesso deludenti ed alcuni specialisti ritengono non esistere una terapia realmente efficace (10-13). Poche molecole si sono dimostrate utili quando valutate in studi RCT; tra queste, quelle più recentemente testate, sono la duloxetina ed il milnacipran, in grado di inibire la ricaptazione sia della serotonina (5HT) che della noradrenalina (NA), ed il pregabalin, che appartiene alla classe degli antiepilettici (13).

L'approccio seguito nel disegnare gli studi futuri dovrebbe cambiare, ad esempio selezionando la casistica in base alla classificazione patogenetica del dolore neuropatico, oppure studiando popolazioni omogenee in relazione ai sintomi ma non necessariamente affette dalla stessa malattia, così come oggi definibile utilizzando i criteri diagnostici esistenti. Nessuno dei farmaci di cui analizzeremo i dati di efficacia e di sicurezza in questo lavoro sono attualmente approvati, dalla Food and Drug Administration (FDA), per il trattamento della FM, anche se sono in corso studi di fase III per la regi-

strazione di alcune molecole con questa indicazione terapeutica.

Deve anche essere ricordato che l'approccio terapeutico non farmacologico, basato sull'esercizio fisico, sull'agopuntura, sulla massoterapia nelle sue diverse forme e sulla terapia cognitivo-comportamentale, possono essere utili nell'impostazione di un piano terapeutico multimodale (11).

## FARMACI ANTIDEPRESSIVI

### *Antidepressivi triciclici*

La manifestazione psichiatrica concomitante di più frequente riscontro nei pazienti affetti da FM è rappresentata dalla depressione, secondo alcuni Autori correlata alle alterazioni del metabolismo della serotonina. È stato segnalato, da tempo, che gli antidepressivi sono efficaci in alcuni pazienti (14, 15) (Tab. I); gli antidepressivi triciclici (TCAs), in particolare l'amitriptilina, ed un miorilassante con struttura chimica assai simili a quella dei TCAs, la *ciclobenzaprina* (CBP), hanno effetti positivi sul dolore di natura non neuropatica che caratterizza diverse sindromi algo-disfunzionali (12).

La revisione critica degli studi pubblicati sull'utilizzo degli antidepressivi nel trattamento della FM non è semplice, sia per l'eterogeneità delle misure di outcomes utilizzate dai diversi Autori, sia per la valutazione, spesso non corretta, delle caratteristiche dei sintomi depressivi concomitanti; per questi motivi i risultati degli studi pubblicati sono spesso conflittuali. In due meta-analisi gli Autori concludono per una loro efficacia nel ridurre il dolore soggettivo ed il numero dei TPs, nel migliorare la qualità del sonno e lo stato di benessere generale, mentre l'effetto sull'affaticamento è modesto (12, 13). I farmaci più studiati sono i TCAs che, sebbene inefficaci o non tollerati dal 60-70% dei pazienti, possono dimostrarsi utili nel migliorare la qualità del sonno e nel ridurre la rigidità mattutina (14, 15).

In uno studio il 30-47% dei pazienti fibromialgici trattati con l'*amitriptilina* ha riferito un'efficacia buona o moderata nella riduzione del dolore (16), ma un'efficacia simile è stata ottenuta anche con l'utilizzo di antidepressivi diversi, di tranquillanti, CBP, FANS, e con trattamenti non farmacologici (terapie fisiche, esercizio fisico) (11, 17).

L'efficacia sulla percezione del dolore dell'amitriptilina e degli altri TCAs sarebbe mediata, oltre che dalla modulazione dei neurotrasmettitori monoaminergici, da un'azione modulatoria sui cana-

**Tabella I** - Farmaci antidepressivi e antiepilettici: effetti indesiderati e controindicazioni.

<i>Farmaco</i>	<i>Effetti indesiderati, controindicazioni e commenti</i>
<b>Antidepressivi</b> Antidepressivi triciclici	<i>Effetti indesiderati:</i> secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, sedazione, aumento ponderale. <i>Controindicazioni:</i> alterazioni della conduzione cardiaca, recenti patologie cardiache significative, glaucoma ad angolo chiuso.
Amitriptilina, imipramina	La amine terziarie hanno maggiori effetti anticolinergici e, perciò, non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti anziani.
Desipramina, nortriptilina	La amine secondarie hanno minori effetti indesiderati anticolinergici.
<b>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina</b> Fluoxetina, paroxetina	<i>Effetti indesiderati:</i> nausea, sedazione, riduzione della libido, disfunzioni sessuali, cefalea, aumento ponderale. L'efficacia nelle sindromi dolorose croniche è relativamente scarsa.
<b>Nuovi antidepressivi</b> Milnacipran	<i>Effetti indesiderati:</i> ansia, sudorazione, vertigini, disuria, secchezza delle fauci, stipsi, palpitazioni.
Venlafaxina	<i>Effetti indesiderati:</i> cefalea, nausea, sudorazione, sedazione, ipertensione, convulsioni. Effetti serotoninergici a dosi < a 150 mg/die; effetti misti, serotoninergici e noradrenergici a dosaggi maggiori.
Duloxetina	<i>Effetti indesiderati:</i> nausea, secchezza delle fauci, stipsi, vertigini, insonnia.
<b>Farmaci anticonvulsivanti</b> Gabapentin	<i>Effetti indesiderati:</i> sonnolenza, vertigini, astenia, nausea, sedazione, aumento ponderale.
Pregabalin	<i>Effetti indesiderati:</i> sonnolenza, vertigini, astenia, nausea, sedazione, aumento ponderale.

li del potassio ed inibitoria sui recettori N-methyl-D-aspartato (NMDA) (16). Essi possono inibire, inoltre, la ricaptazione della 5HT e della NA sopprimendo così la scarica neuronale polisintaptica. In uno studio RCT, in cui l'amitriptilina a basso dosaggio è stata confrontata con il naproxene, è stata documentata una sua maggiore efficacia sul dolore soggettivo, sulla difficoltà all'addormentamento ed al risveglio e sul numero dei TP (18).

I TCAs rappresentano la classe di farmaci per cui è stata documentata la maggiore efficacia nel trattamento della FM, ma il loro effetto è comunque modesto e tende a ridursi nel tempo. La CBP si è dimostrata moderatamente efficace nel trattamento della FM al dosaggio di 10-40 mg/die (19). Questi dati sono stati recentemente confermati da una meta-analisi, che ha considerato 5 studi RCT verso placebo (20). I pazienti trattati con CBP riferi-

vano un miglioramento della sintomatologia con una frequenza circa tre volte superiore a quelli randomizzati ad assumere placebo; gli Autori, tuttavia, sottolineano che la durata di tutti gli studi analizzati era troppo breve e che la percentuale di drop-out nel gruppo trattato era elevata. Al fine di chiarire la reale efficacia della CBP nella FM, gli studi futuri dovrebbero prevedere periodi di trattamento più lunghi (mesi o anni), arruolare casistiche più ampie, prevedere un periodo adeguato di follow-up, ed assicurare una completa cecità dei pazienti e degli investigatori.

Arnold et al. (21) hanno pubblicato una meta-analisi in cui sono stati inclusi 21 studi RCT che hanno indagato l'efficacia degli antidepressivi nella FM; in 16 di essi sono stati utilizzati TCAs. Di questi 16 studi 9 sono stati considerati qualitativamente validi per l'inclusione nella meta-analisi;

l'efficacia maggiore di questa classe di farmaci è risultata sulla qualità del sonno, mentre miglioramenti molto inferiori sono stati ottenuti sul dolore e sulla rigidità.

#### ***Inibitori delle mono-amino ossidasi***

Gli inibitori delle monoamino-ossidasi (I-MAO), bloccando il catabolismo della 5HT ne aumentano la disponibilità a livello del SNC. La *meclobemide*, un I-MAO di seconda generazione, in studi preliminari di confronto con l'amitriptilina non ha dimostrato di possedere un'attività analgesica significativa nella FM (22). In un altro studio il *pirindolo* ha determinato miglioramenti significativi nell'astenia, la qualità del sonno ed il tono dell'umore nei pazienti fibromialgici (23).

#### ***Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina***

Al pari dei TCAs gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), quali la *fluoxetina*, sono stati utilizzati nel trattamento della FM, ma non si sono dimostrati efficaci sul dolore; anche questa classe di farmaci, inoltre, è gravata da numerosi potenziali effetti indesiderati (Tab. I).

I risultati ottenuti con gli SSRIs nel trattamento della FM non sono concordanti. In un trial la fluoxetina, al dosaggio di 20 mg/die per 6 settimane, non si è dimostrata efficace in nessuno dei parametri considerati ma la validità dello studio, in una casistica iniziale di soli 42 pazienti, era inficiata dall'alto numero di drop-out (43%) (24). In un altro studio sperimentale, che prevedeva dosaggi molto più elevati (fino ad 80 mg/die), sono stati osservati risultati positivi (25). La fluoxetina può migliorare i sintomi depressivi e l'astenia, ma non si è dimostrata in grado di ridurre il numero dei TPs. In uno studio RCT, condotto con modalità crossover, in cui sono state confrontate l'amitriptilina al dosaggio di 25 mg/die con la fluoxetina al dosaggio di 20 mg/die, entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità del sonno e lo stato di benessere soggettivo; con la somministrazione contemporanea delle due molecole, inoltre, i risultati sono stati migliori, per cui gli effetti potrebbero essere sinergici (26).

Ozerbil et al. (27), in uno studio crossover RCT, hanno comparato l'efficacia dell'amitriptilina e della fluoxetina nel migliorare le performances fisiche di 15 pazienti fibromialgici; entrambe le molecole si sono dimostrate efficaci e gli Autori concludono che potrebbero essere utili per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Il *citalopram*, in uno studio RCT della durata di 8 settimane, non si è dimostrato efficace nel trattamento della FM (28), mentre, in un secondo studio, sempre RCT della durata di 16 settimane, ha determinato un miglioramento dei sintomi depressivi ma non del dolore e degli altri items del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (29).

Tre studi hanno valutato il ruolo della *paroxetina* nella FM. In uno studio non pubblicato, condotto dalla GlaxoSmithKline della durata di 8 settimane, sono riportati risultati positivi nel giudizio globale dello sperimentatore, ma non in quello dei pazienti (30). Giordano et al., in uno studio in cieco della durata di 12 settimane, hanno osservato un miglioramento significativo nel "TPs score" nei soggetti trattati rispetto ai controlli (31). Infine, in uno studio RCT condotto secondo un disegno sperimentale in triplo crossover, gli Autori riportano che l'associazione tra paroxetina e nabumetone è significativamente superiore al nabumetone da solo, ma non alla paroxetina da sola, nel ridurre lo score totale del FIQ (32). Patkar et al., recentemente, hanno pubblicato i risultati ottenuti con una formulazione a lento rilascio della paroxetina in 116 pazienti fibromialgici, trattati con dosi crescenti da 12,5 a 62,5 mg/die per 12 settimane. Il 25,8% dei pazienti trattati, vs il 13,7% di quelli del gruppo placebo, ha ottenuto una riduzione  $\geq$  al 50% dello score totale del FIQ, considerato l'outcome principale dello studio; la differenza nella riduzione dello score nei due gruppi è stata significativamente maggiore con la paroxetina ( $p < 0,05$ ). Analizzando le sottoscale del FIQ, tuttavia, miglioramenti significativi nel gruppo in trattamento attivo sono stati osservati per l'astenia, l'ansia e la sensazione di benessere soggettivo ( $p < 0,05$ ), ma non negli altri parametri considerati da questa scala di valutazione, tra cui il dolore (33).

#### ***Inibitori della ricaptazione della serotonina della noradrenalina***

La *venlafaxina*, un inibitore della ricaptazione della 5HT e della NA, si è dimostrata efficace e sicura nel trattamento di diverse sindromi dolorose in modelli sperimentali animali, nei volontari sani e nei pazienti. In un piccolo studio controllato, in aperto, la venlafaxina, al dosaggio di 75 mg/die, non si è dimostrata più efficace del placebo (34); in un secondo studio (35), sempre in aperto, in cui la venlafaxina è stata utilizzata al dosaggio fisso di 75 mg/die per 12 settimane, è stata osservata, rispetto alle condizioni basali, una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore

( $F=14.3$ ;  $p=0,0001$ ) e della disabilità indotta dalla FM ( $F=42,7$ ;  $p=0,0001$ ). Al termine delle 12 settimane di trattamento, inoltre, è stata osservata una riduzione significativa degli scores per l'ansia e la depressione.

In uno studio RCT 90 pazienti sono stati randomizzati a ricevere venlafaxina o placebo per 6 settimane (36); nel gruppo trattato con la venlafaxina il numero di soggetti che ha interrotto il trattamento è stato maggiore, a causa degli effetti indesiderati, rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo (13 vs 3; Fisher's exact test  $p=0,011$ ). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi circa il miglioramento (10%) del dolore valutato con il McGill Pain Questionnaire (MPQ). All'analisi statistica "per protocol" le variazioni dei parametri valutati sono state maggiori nel gruppo trattato con venlafaxina rispetto ai controlli, raggiungendo la significatività statistica in alcuni items del FIQ quali il dolore (-1,3 vs -0,1,  $p=0,025$ ), l'affaticabilità (-0,9 vs +0,1,  $p=0,050$ ) e nello score totale di questa scala di valutazione (-9,0 vs -2,7,  $p=0,032$ ); utilizzando l'analisi secondo il principio "intention-to-treat", tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nelle misure di outcomes secondarie. Gli Autori concludono che la venlafaxina, al dosaggio di 75 mg/die, non è efficace nel migliorare il dolore ed i sintomi associati della FM.

La *duloxetina* è un inibitore selettivo della ricaptazione della 5HT e della NA che avrebbe, rispetto alla venlafaxina, una maggiore affinità per i carriers di questi due neurotrasmettitori (37). I meccanismi d'azione tramite i quali la duloxetina è in grado di ridurre la percezione del dolore non sono del tutto chiariti, ma si pensa siano correlati all'incremento della 5-HT e della NA a livello del SNC (38).

È stato recentemente dimostrato che la duloxetina, al dosaggio di 60 mg/due volte al giorno, è più efficace del placebo nel ridurre il dolore e nel migliorare alcuni sintomi associati che caratterizzano la FM (39). In uno studio RCT verso placebo, della durata di 12 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della duloxetina, al dosaggio di 60 o 120 mg/die, in 354 pazienti affette da FM (40). Il dolore, valutato con il Brief Pain Inventory (BPI), è migliorato in modo significativo, rispetto ai controlli, con entrambi i dosaggi utilizzati ( $p<0,001$ ); in particolare la riduzione del dolore è stata del 55% ( $p<0,001$ ) con il dosaggio di 60 mg in unica somministrazione giornaliera, del 54% ( $p=0,002$ ) con il dosaggio di 120 mg/die in due dosi refratte e del 33% nel gruppo trattato con placebo.

L'efficacia della duloxetina nel ridurre il dolore è risultata indipendente dagli effetti sul tono dell'umore e dalla comorbidità, in condizioni basali, per disturbi depressivi maggiori; in base a tali risultati si pensa che questa classe di farmaci, per avere un effetto antalgico, debba essere in grado di inibire la ricaptazione sia della 5-HT che della NA, ipotesi supportata dai risultati positivi di un ulteriore studio in fase II sull'utilizzo della duloxetina nella FM (41). Wernicke et al. (42), inoltre, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco nel trattamento delle pazienti fibromialgiche senza disturbi depressivi maggiori.

Il *milnacipran*, come la duloxetina, inibisce la ricaptazione sia della 5-HT sia della NA (43) essendo tuttavia, rispetto alla duloxetina, più selettivo per la NA; questa molecola, inoltre, è in grado di legarsi ai recettori NMDA. In uno studio in fase II in cui sono stati reclutati 125 pazienti affetti da FM, Gendreau et al. (44) hanno dimostrato che il milnacipran induce un miglioramento significativo dello stato di benessere soggettivo, del dolore e di numerosi sintomi associati alla FM, ad eccezione della qualità del sonno. Il milnacipran, in genere, è ben tollerato; la somministrazione in due dosi refratte è più efficace, in quanto a proprietà analgesiche, rispetto alla monosomministrazione quotidiana.

In un altro studio, Vitton et al. (45) confermano l'efficacia del milnacipran e ne sottolineano la tollerabilità; non si sono verificati, infatti, eventi avversi gravi, essendo stata la maggior parte di essi di intensità lieve o moderata. È interessante notare, inoltre, che nonostante il milnacipran sia un farmaco con proprietà antidepressive, i miglioramenti più significativi sono stati osservati nei pazienti che, in condizioni basali, non presentavano una comorbidità per sintomi depressivi; ciò sarebbe dovuto, in realtà, non tanto ad una maggiore efficacia del farmaco in questo subset di pazienti, quanto al fatto che i pazienti depressi hanno avuto una maggiore risposta al placebo rispetto ai non depressi, riducendo la significatività statistica dei risultati ottenuti. Le proprietà analgesiche del milnacipran nei pazienti fibromialgici, così come l'efficacia su molti sintomi d'accompagnamento, comunque, non sarebbero mediate dall'effetto del farmaco sul tono dell'umore.

Attualmente gli SSRIs, utilizzati da soli o in associazione ai TCAs, devono essere considerati una possibile opzione solo in quei pazienti che hanno mostrato una risposta clinica non soddisfacente a strategie terapeutiche non farmacologiche (46).

## ALTRI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Krell et al. (47) hanno riscontrato che i pazienti fibromialgici che presentano comorbidità con la depressione, se trattati con la *reboxetina*, antidepressivo noradrenergico, riferiscono una riduzione del dolore muscoloscheletrico e che tale effetto terapeutico compare prima del miglioramento del tono dell'umore; ciò suggerisce un suo possibile utilizzo, a scopo analgico, nei pazienti depressi ed affetti da sindromi dolorose croniche.

La *mirtazapina*, un nuovo antidepressivo che blocca i recettori 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> per la serotonina, è stato utilizzato in uno studio in aperto della durata di sei settimane, in 29 pazienti fibromialgici (48); gli Autori hanno osservato un miglioramento non solo della depressione, ma anche di molti dei sintomi clinici che caratterizzano la FM.

### *Farmaci anticonvulsivanti*

Diversi meccanismi d'azione propri dei farmaci antiepilettici possono interferire con la nocicezione: sebbene il motivo del loro effetto analgesico non sia del tutto chiarito (14) (Tab. I), si pensa che alla base vi sia la loro capacità di limitare l'eccitabilità neuronale e di incrementarne l'inibizione (49). Tra gli effetti di questa classe di farmaci ricordiamo la capacità di interferire con i canali ionici (ad es. i canali per il sodio e per il calcio), con i recettori eccitatori per glutammato ed N-methyl-D-aspartato, con i recettori inibitori per il GABA e la glicina (10, 12, 13). Il *gabapentin* ha dimostrato, in studi RCTs, di possedere attività analgesica nella neuropatia diabetica, nella nevralgia post-erpetica, nella profilassi dell'emicrania ed in altre condizioni cliniche caratterizzate da dolore neuropatico cronico (50). In uno studio RCT della durata di 12 settimane condotto su 150 pazienti affetti da FM il gabapentin, al dosaggio di 1.200-2.400 mg/die, è stato confrontato con il placebo (51). Il 51% dei pazienti trattati, vs il 31% dei controlli, ha riportato un risultato positivo al termine del trattamento ( $p=0,014$ ) e la riduzione del dolore, valutato con il BPI è risultata significativamente maggiore ( $p=0,015$ ); il gabapentin, in generale, è stato ben tollerato.

Il *pregabalin* è un altro antiepilettico che si è dimostrato efficace nel trattamento della FM. In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, Crofford et al. (52) hanno valutato, in 529 pazienti fibromialgici, gli effetti del pregabalin al dosaggio di 150, 300 e 450 mg/die sul dolore, la qualità del son-

no, l'affaticabilità e la qualità della vita. Rispetto al placebo la dose di 450 mg/die, all'end-point intermedio, ha ridotto in modo significativo il dolore (-0,93 su una scala 0-10) ( $p=0,001$ ); il numero di pazienti in cui il dolore è stato ridotto del 50% rispetto al basale è aumentato ulteriormente al termine dello studio (29% vs 13%;  $p=0,003$ ). Sia al dosaggio di 300 mg che a quello di 450 mg/die il pregabalin ha indotto un miglioramento significativo della qualità del sonno e dell'affaticabilità; il dosaggio maggiore ha determinato, inoltre, il miglioramento di numerosi parametri funzionali correlati alla qualità della vita. La sonnolenza e le vertigini sono stati gli eventi avversi più frequentemente segnalati.

### *Antagonisti dei recettori N-methyl-D-aspartato*

I recettori NMDA potrebbero giocare un ruolo nella plasticità del SNC e si ritiene siano coinvolti nel mantenimento e nella cronicizzazione del dolore; il loro blocco selettivo può ridurre il dolore soggettivo dei pazienti con FM. In due studi RCT la *ketamina* è stata confrontata, in 46 pazienti affette da FM, con la morfina, la lidocaina, il naloxone ed il placebo (53, 54). In entrambi gli studi è stato osservato che la ketamina riduce l'intensità del dolore, la dolorabilità alla pressione a livello dei TPs, il dolore riferito, la sommazione temporale a stimoli ripetuti, l'iperalgia muscolare ed il dolore muscolare a riposo. Questi risultati supportano l'ipotesi che alla base della FM vi sia una sensibilizzazione neuronale centrale e che i TPs rappresentino aree di iperalgesia secondaria: la ketamina agirebbe riducendo lo stato di sensibilizzazione centrale. Gli effetti indesiderati determinati dal blocco dei recettori NMDA, soprattutto a livello cognitivo, limitano, tuttavia, il loro utilizzo nel trattamento della FM.

### *Agonisti dopaminergici*

Il *ropinirolo* è un antagonista del recettore D<sub>3/2</sub> della dopamina utilizzato nel trattamento del morbo di Parkinson. In uno studio pilota, RCT in doppio cieco, della durata di 14 settimane con un'ulteriore estensione di 14 settimane in singolo cieco, Holman (55) riporta un miglioramento significativo del dolore, valutato con la scala analogica visiva (VAS), oltre a miglioramenti statisticamente non significativi in altri parametri quali la rigidità e lo score mialgico dei TPs. Al termine delle 28 settimane di trattamento si sono verificati eventi avversi in tutti i 30 pazienti reclutati, in particolare nausea e vomito.

Holman e Myers (56) hanno testato il *pramipexolo* (un agonista del recettore D3 della dopamina) a dosaggi crescenti in uno studio RCT vs placebo, per gruppi paralleli, della durata di 14 settimane, in cui sono stati arruolati 60 pazienti fibromialgici. Gli Autori riportano che, al dosaggio di 4 mg, il farmaco è stato ben tollerato ed ha indotto un miglioramento significativo del dolore, dell'affaticabilità, degli indici di funzionalità e degli scores di salute globale. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati episodi transitori d'ansia ed il calo ponderale.

### **Farmaci sedativi-ipnotici**

I farmaci sedativi e gli ipnotici, come lo *zopiclone* e lo *zolpidem*, sono stati utilizzati nei pazienti fibromialgici e si sono dimostrati efficaci nel migliorare il sonno e nel ridurre l'astenia (57). Diversi farmaci antidepressivi, come l'amitriptilina ed il *trazodone*, sono utilizzati, a basso dosaggio, per sfruttarne l'attività sedativa.

Il *sodio oxybato* è il sale sodico del gamma-idrossibutirrato (GHB), un acido grasso endogeno a catena corta; in clinica il sodio oxybato è utilizzato per via orale con lo scopo di somministrare GHB (58-60). È possibile che concentrazioni sovralfisologiche di GHB, ottenute per somministrazione esogena, determinino effetti neuronali qualitativamente diversi di quelli indotti dal GHB endogeno. Diverse evidenze suggeriscono che il GHB svolga azioni di tipo neurotrasmettitoriale e di neuromodulazione. Il sodio oxybato è approvato dalla FDA per il trattamento della cataplessia e dell'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti affetti da narcolessia.

In uno studio crossover, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo, è stata analizzata l'efficacia del sodio oxybato sul dolore, affaticabilità e qualità del sonno; quest'ultimo parametro è stato valutato oggettivamente tramite esame polisonnografico (PSG) che ha permesso di quantificare numerose variabili tipicamente alterate nei pazienti fibromialgici, quali l'intrusione di onde alfa nel normale ritmo ad onde lente delta, la durata del sonno ad onde lente (fasi 3/4) e l'efficienza del sonno (59). Ai pazienti è stato somministrato sodio oxybato al dosaggio di 6 gr/die o placebo per 30 giorni, con un periodo di wash-out di due settimane prima del crossover. I parametri di efficacia considerati comprendevano la valutazione del tracciato PSG, il tender points index (TPI) ed una serie di valutazioni soggettive da parte del paziente riportate su un diario giornaliero. Nello studio sono state arruolate 24 pazienti di sesso fem-

minile; di queste 18 hanno completato il trial. Il TPI è diminuito, rispetto al basale, di 8,5 punti nel gruppo trattato, ed è aumentato di 0,4 punti nei controlli ( $p=0,0079$ ). Sei su sette scores utilizzati per valutare il dolore e l'affaticamento (dolore spontaneo, dolore a riposo, dolore al movimento, affaticamento generale, mattutino e serale) sono diminuiti dal 29% al 33% nei pazienti che assumevano sodio oxybato e dal 6% al 10% in quelli che assumevano placebo ( $p<0,005$ ). L'intrusione di onde alfa, la latenza del sonno e la percentuale di sonno REM sono diminuiti significativamente, così come è aumentato il tempo del sonno ad onde lente delta (fase 3/4), in seguito alla somministrazione del trattamento attivo rispetto al placebo ( $p<0,005$ ). Due su 5 parametri soggettivi utilizzati per valutare la qualità del sonno sono migliorati significativamente rispetto al placebo: lo stato di vigilanza mattutino (migliorato del 18% con il sodio oxybato e del 2% con il placebo;  $p=0,0033$ ) e la qualità del sonno (migliorato del 33% e del 10%, rispettivamente;  $p=0,0003$ ). Il sodio oxybato riduce il dolore e l'affaticabilità dei pazienti fibromialgici e, soprattutto, riduce le anomalie elettroencefalografiche (intrusione di onde alfa e riduzione del sonno ad onde lente) che si pensa siano responsabili del sonno non ristorativo riferito da questi pazienti. Recentemente è stato completato uno studio della durata di 8 settimane, su 188 pazienti fibromialgici, in cui il sodio oxybato è stato utilizzato in monoterapia al dosaggio di 4,5 gr o 6 gr/die somministrandolo in due dosi equivalenti (prima di coricarsi e 2,5-4 ore più tardi).

### **Farmaci analgesici**

I risultati degli studi clinici sui farmaci antinfiammatori sono stati deludenti (11, 12), ma il *tramadolo* (associato o meno al paracetamolo) si è dimostrato efficace nel trattamento della FM in tre studi RCTs (61-63). Inizialmente, in un piccolo studio in doppio cieco, controllato verso placebo, il tramadolo è risultato efficace e ben tollerato nei pazienti fibromialgici (61) ed uno studio più recente, in cui è stata comparato il tramadolo al dosaggio di 37,5 mg in combinazione con 325 mg di paracetamolo verso placebo in 315 pazienti con FM (63), è stato osservato che il numero di interruzioni, gli scores per il dolore ed il FIQ miglioravano significativamente nel gruppo in trattamento con il farmaco attivo.

Gli *oppioidi* possono essere utili nel trattamento del dolore fibromialgico, ma possono indurre tolleranza e sono gravati da frequenti effetti indesi-

derati quali stipsi, nausea e sedazione (64). Il loro utilizzo dovrebbe essere considerato solo nei casi in cui tutte le altre terapie, farmacologiche e non, fossero fallite.

### **Supplementi ormonali**

I pazienti con FM, solitamente, non presentano deficit ormonali evidenti, anche se molti sintomi della malattia ricordano quelli di alterazioni endocrine quali, ad esempio, l'ipotiroidismo. La terapia con ormoni tiroidei non è indicata nella FM per molteplici motivi (65).

Nonostante il riscontro di un deficit relativo di ormone della crescita (GH) ed il miglioramento indotto dalla sua somministrazione nei pazienti fibromialgici, l'entusiasmo per questo approccio terapeutico è rapidamente scemato per la frequenza degli effetti indesiderati, la necessità di frequenti somministrazioni per via parenterale ed i costi elevati (66).

Un'altra modificazione ormonale di frequente riscontro nella FM è rappresentata dall'iporeattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico e dai bassi livelli di dehydroepiandrosterone (DHEA). Tuttavia, in uno studio in doppio cieco verso placebo, condotto con modalità crossover, in cui il DHEA era somministrato al dosaggio di 50 mg/die per tre mesi, Finckh et al. (67) non hanno ottenuto alcun miglioramento nella qualità della vita, intensità del dolore, affaticabilità, stato funzionale, funzioni cognitive e tono dell'umore.

### **ALTRI FARMACI**

I recettori per la SNT sono implicati nella processazione delle informazioni nocicettive e nell'insorgenza del dolore della FM. Il *tropisetron*, un metabolita intermedio della trasformazione da 5-hydroxytryptofano a L-tryptofano, si è dimostrato più efficace del placebo, in due studi RCTs, nel trattamento della FM (68-69).

Papadopoulos et al. (70), in uno studio pilota, hanno osservato una sua efficacia analgesica nel dolore fibromialgico, ma Koeppel et al. (71), analizzando la percezione del dolore e la sua processazione a livello del SNC in uno studio in doppio cieco, non hanno ottenuto nessuna modificazione dopo la somministrazione del *tropisetron* nei pazienti con FM. Il *pindololo*, una molecola che ha una doppia azione di blocco a livello beta-adrenergico ed a livello dei recettori per la 5-HT (1A), è stato valutato da Wood et al. (72) al dosaggio di 7,5 mg/die (incre-

mentato fino ad un massimo di 15 mg/die) in uno studio in aperto della durata di 3 mesi, condotto in 20 pazienti affette da FM; gli Autori hanno ottenuto miglioramenti significativi nel conteggio dei TPs ( $p < 0,001$ ), nello score mialgico ( $p < 0,001$ ), e nel FIQ ( $p < 0,005$ ). Gli scores per l'ansia e la depressione non sono stati modificati in modo significativo dal trattamento nelle donne che hanno completato lo studio; le conseguenze a carico dell'apparato cardiovascolare, infine, non hanno avuto un significato clinicamente apprezzabile (72).

I  $\beta$ -bloccanti a basso dosaggio sono stati utilizzati in casi selezionati in cui prevalevano i sintomi da disautonomia, quali palpitazioni e tachicardia ortostatica; i loro effetti nella FM, tuttavia, non sono noti (73).

### **PROSPETTIVE FUTURE**

L'efficacia dei trattamenti attualmente utilizzati nella FM è limitata ed è necessario, pertanto, sviluppare nuove molecole che agiscano a livello del SNC, testate in studi comparativi di lunga durata che coinvolgano casistiche numerose. Dati recenti circa il polimorfismo dei geni per i recettori dei sistemi serotoninergico e dopaminergico possono essere utili per sviluppare strategie farmacologiche più razionali di quelle attuali, basate sul genotipo dei pazienti (74). I soggetti con l'allele 5HTTLPR nel sistema serotoninergico sarebbero i candidati al trattamento con farmaci antidepressivi (75), mentre i soggetti con polimorfismo genico nel sistema dopaminergico, come il polimorfismo della regione ripetitiva dell'esone III del recettore D4 per la dopamina, sarebbero maggiormente suscettibili ad una terapia con farmaci dopaminergici (76).

### **CONCLUSIONI**

Il trattamento della FM rappresenta una sfida, sia per le conoscenze limitate circa l'eziologia della malattia, sia per la scarsa risposta clinica alle terapie solitamente utilizzate nelle condizioni dolorose croniche. Il riconoscimento dell'interazione tra fattori neurobiologici, psicologici e comportamentali alla base della patogenesi della FM potrebbe ampliare le opzioni terapeutiche in base alle caratteristiche del singolo paziente (77). Le evidenze attuali suggeriscono l'utilità di un programma terapeutico multimodale in cui, all'utilizzo di farmaci sintomatici, sia associata l'educazione del pazien-

te, l'approccio cognitivo-comportamentale e l'esercizio fisico per recuperare le funzioni deficitarie e per mantenere nel tempo i risultati raggiunti. I medici ed i pazienti dovrebbero essere informati sulle teorie attualmente più accreditate circa i possibili meccanismi fisiopatologici che sottostanno alla malattia e, quindi, stabilire degli obiettivi realistici da raggiungere con tutte le possibili modalità terapeutiche disponibili. Numerosi farmaci sono stati utilizzati per modificare i vari sintomi lamentati dai pazienti fibromialgici, in primo luogo per controllare il dolore, ma anche per migliorare la qualità del sonno, l'ansia, la depressione e, in ultima analisi, per migliorare la qualità della vita. Alcuni farmaci sono utilizzati per il loro meccanismo d'azione, che interverrebbe su uno o più dei meccanismi fisiopatologici ipotizzati, altri per i loro effetti sui sintomi clinici di accompagnamento. Gli studi RCTs hanno evidenziato che gli antidepressivi triciclici, quali l'amitriptilina, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, quali la fluoxetina, ed i farmaci caratterizzati dalla duplice

inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, quali la venlafaxina, il milnacipran e la duloxetina potrebbero essere utili nel trattamento della FM, ma la percentuale dei pazienti che hanno una buona risposta clinica al singolo trattamento è modesta. La ciclobenzaprina, considerata e commercializzata come miorilassante, ha una struttura chimica molto simile agli antidepressivi triciclici ed è risultata efficace nella FM. Anche il tramadolo, un agonista debole per i recettori  $\mu$  per gli oppioidi, e gli anticonvulsivanti come il gabapentin ed il pregabalin, sono molecole che sembrerebbero efficaci nel ridurre i sintomi della FM. Nei pazienti che non rispondono alla monoterapia, alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati in combinazione. Il trattamento farmacologico, tuttavia, dovrebbe far parte di un approccio terapeutico multidisciplinare e multimodale, che comprenda anche strategie non farmacologiche; la terapia fisica e l'approccio psicologico, infatti, in alcuni pazienti possono essere più efficaci del solo trattamento farmacologico (78).

## RIASSUNTO

La fibromialgia (FM) rappresenta una condizione clinica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso che coinvolge prevalentemente il sesso femminile. L'eziologia della FM non è ancora stata completamente chiarita, ma si ritiene sia dovuta a un disordine della regolazione del dolore. Gli antidepressivi e i farmaci della ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina, sono i più efficaci. I farmaci anticonvulsivanti gabapentin e pregabalin si sono dimostrati efficaci. Recentemente sono stati testati due farmaci in grado di inibire la ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina, la duloxetina ed il milnacipran che hanno dimostrato risultati incoraggianti. I risultati degli studi clinici sui farmaci antinfiammatori sono stati deludenti, ma il tramadolo (associato o meno al paracetamolo) si è dimostrato efficace nel trattamento della FM.

**Parole chiave** - Sindrome fibromialgica, trattamento farmacologico, terapia della fibromialgia.

**Key words** - *Fibromyalgia syndrome, pharmacological treatment, management of fibromyalgia.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005; 75: 6-21.
2. Nampiaparampil DE, Shmerling RH. A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care* 2004; 10: 794-800.
3. 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.
4. Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ, et al. The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 561-7.
5. Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 306-12.
6. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R. Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 109-17.
7. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004; 31: 1193-9.
8. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1787-93.
9. Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T,

- Greenberg PE, Claxton AJ. Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol* 2003; 30: 1318-25.
10. Rao SG, Clauw DJ. The management of fibromyalgia. *Drugs Today* 2004; 40: 539-54.
11. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-95.
12. Baker K, Barkhuizen A. Pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 301-6.
13. Crofford LJ. Pharmaceutical treatment options for fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 274-80.
14. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 71: 83-490.
15. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659-66.
16. Crette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 655-9.
17. Crette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 32-40.
18. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1371-7.
19. Santandrea S, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1993; 21: 74-80.
20. Tofferi JK, Jackson JY, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9-13.
21. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-13.
22. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1279-86.
23. Gonsberg F, Joos E, Geczy J. A pilot randomized placebo-controlled study of pirlindole in the treatment of primary fibromyalgia. *J Musculoskeletal pain* 1998; 6: 5-17.
24. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJA. Double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-9.
25. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191-7.
26. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852-9.
27. Ozerbil O, Okudan N, Gokbel H, Levendoglu F. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2005; 1: 1-3.
28. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe A. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445-9.
29. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000; 4: 27-35.
30. GlaxoSmithKline. Treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of paroxetine, a selective serotonin re-uptake inhibitor. Study ID 29060/443. 1995. Available at: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/studylist.asp>.
31. Giordano N, Geraci S, Santacroce C et al. Efficacy and tollerabilità of paroxetine in patients with fibromyalgia syndrome: a single-blind study. *Curr Therapeutic Res* 1999; 60: 696-72.
32. Wetherhold EA, Carpenter DJ, Oakes R et al. A randomized, double-blind, triple crossover study of the independent and combined efficacy of paroxetine and nabumetone in the treatment of fibromyalgia. Presented at the 40<sup>th</sup> annual NCDEU meeting, Boca Raton, Florida, 2000.
33. Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S, Mannelli P, Peindl K, Beebe KL, et al. A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 2007; 120: 448-54.
34. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-7.
35. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561-5.
36. Zijlstra TR, Barendregt PJ, van de Laar MA. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: S105.
37. Pitsikas N. Duloxetine. *Curr Opin Investig Drugs* 2000; 1: 116-21.
38. Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine- and serotonin reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2481-90.
39. Wernicke J, Lu Y, D'Souza DN, Waninger A, Tran P. Antidepressants: duloxetine at doses of 60 mg QD and 60 mg BID is effective in treatment of diabetic neuropathic pain (DNP). In: Abstracts of the 2nd Joint Scientific Meeting of the American Pain Society and the Canadian Pain Society. *J Pain* 2004; 5: S48.
40. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984.

41. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. 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.
42. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-84.
43. Gendreau RM, Mease PJ, Rao SR, Kranzler JD, Clauw DJ, Milnacipran: a potential new treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S616.
44. 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.
45. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of Milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 1: 27-35.
46. Offenbaecher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr* 2005; 10: 285-97.
47. Krell HV, Leuchter AF, Cook IA, Abrams M. Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics* 2005; 46: 379-384.
48. Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of the antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Roc Akad Med Bialymst* 2004; 49: 265-9.
49. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
50. Backonia M, Glanzaman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.
51. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-44.
52. 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.
53. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1730-9.
54. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sørensen J, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483-91.
55. Holman AJ. Treatment of fibromyalgia with the dopamine agonist Ropinirole: a 14 week double-blind pilot Randomized Controlled Trial (RCT) with 14-week Blinded Extension. *Arthritis Rheum* 2004; 49: S1870.
56. 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.
57. Rao SG, Bennett RM. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 611-27.
58. Pardi D, Black J. gamma-Hydroxybutyrate/sodium oxybate: neurobiology, and impact on sleep and wakefulness. *CNS Drugs* 2006; 20: 993-1018.
59. Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1070-4.
60. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue, and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Hydroxybutyrate preliminary report. *J Rheumatol* 1998; 25: 1986-90.
61. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13-9.
62. Bennett RM, Kamin M, Karin R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
63. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 519-27.
64. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-32.
65. Magiakou MA, Chrousos GP. Corticosteroid therapy, nonendocrine disease, and corticosteroid withdrawal. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 120-4.
66. Bennett RM, Clark SC, Walczyk MS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-31.
67. Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK. A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1336-40.
68. Stratz T, Farber L, Varga B, Baumgartner C, Haus U, Muller W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27: 113-8.
69. Spath M, Stratz T, Neeck G, Kötter I, Hammel B, Amberger CC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 267-70.
70. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT3 serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 6-8.

71. Koeppel C, Schneider C, Thieme, Mense S, Stratz T, Maller W, Flor H. The influence of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist tropisetron on pain in fibromyalgia: a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 24-7.
72. Wood PB, Kablinger AS, Caldito GS. Open trial of pindolol in the treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1812-6.
73. Martinez-Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 379-87.
74. Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 313-5.
75. Frank B, Niesler B, Bondy B, Spath M, Pongratz DE, Ackenheil M, et al. Mutational analysis of serotonin receptor genes: HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 338-44.
76. 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: 730-1.
77. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2007 (Epub ahead of print).
78. Staud R. Treatment of fibromyalgia and its symptoms. *Expert Opinion Pharmacother* 2007; 8: 1629-42.