

Je fibromyalgie neurologické onemocnění?

Štefan Alušík

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

V článku autor referuje o novinkách u fibromyalgie jak z hlediska patofyziologie a diagnostiky, tak z hlediska hodnocení klinické manifestace i léčby. Za největší změnu lze pokládat současnou interpretaci patofyziologických mechanismů v mozku (nociplastická bolest), které jsou příčinou klinické manifestace příznaků, zejména rozsáhlých bolestí svalů a vazů. V klinické diagnostice bylo největší změnou opuštění vyšetřování tzv. citlivých bodů a použití novějších diagnostických kritérií. V medikamentózní léčbě se věnujeme zejména použití pregabalínu, duloxetinu a milnacipranu, jejich optimálnímu dávkování a nežádoucím účinkům. Mnoho významných odborníků se domnívá, že fibromyalgie patří do rukou neurologů, a to nejen mechanismem vzniku, ale i používanými léky.

Klíčová slova: fibromyalgie, nociplastická bolest, pregabalin, duloxetin, milnacipran.

Is fibromyalgia a neurological disorder?

The article discusses new developments in fibromyalgia disease in terms of diagnosis, evaluation of clinical manifestation and treatment. The most important change is the elucidation of the pathophysiological mechanisms in the brain (nociplastic pain) that underlie the clinical manifestation of the symptoms, especially the widespread muscle and ligament pain. In clinical diagnosis, the biggest change has been the abandonment of the investigation of the so-called tender points and the use of newer diagnostic criteria. In drug therapy, we are particularly concerned with the use of pregabalin, duloxetine and milnacipran, their optimal dosage and side effects. Many eminent experts believe that the disease belongs in the hands of neurologists, not only in terms of the mechanism of origin, but also in terms of the treatment used, neurologists are best qualified to do so.

Key words: fibromyalgia, nociplastic pain, pregabalin, duloxetine, milnacipran.

Fibromyalgie je onemocnění spojené s kontroverzními otázkami, které se týkají její povahy, definice, patogeneze, diagnózy i léčby (1, 2). O pacienty s tímto onemocněním pečují celá řada různých odborníků (revmatologové, praktičtí lékaři, neurologové, psychiatři, rehabilitační pracovníci, specialisté na léčbu bolesti atd.) a většina oborů má své doporučené postupy a nemoc popisují ze svého pohledu. Onemocnění je charakterizované v klinickém obraze zejména bolestí a ztuhlostí svalů a vazů, chronickou únavou, poruchou spánku a řadou dalších potíží. Podle doporučených postupů revmatologů z roku 1990 byla fibromyalgie uznána jako samostatná klinická jednotka (oficiálně podle WHO od roku 1994). I v této klasifikaci však používá WHO termín „porucha“ (disorder), používaný u psychiatrických onemocnění, místo obvyklých termínů „nemoc“ a „onemocnění“ (disease a illness).

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-10) měla kód (M79.7). Přesto však velká část autorů nadále používala termín fibromyalgia

syndrom. V nejnovějším vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) fibromyalgie již nemá samostatný kód, což vyvolalo pobouření u klinických pracovníků, zejména revmatologů. Místo toho je zařazena jako „diagnóza třetího stupně“ do skupiny MG 30.01 – chronická rozšířená bolest, která je podskupinou chronické primární bolesti, tj. z klinického pohledu již ani ne syndrom, ale symptom. Kromě toho byla nemoc vyřazena ze skupiny „Nemoci muskuloskeletálního systému a pojivových tkání“, čímž již by neměla patřit do kompetence revmatologů. Právě ti však mají u nás s onemocněním největší zkušenosti. Naopak odborníci na bolest si tuto novou klasifikaci pochvalují, že „zohledňuje pohled na bolest jako na samostatný zdravotní stav i jako na příznak, který je sekundárním projevem základního onemocnění“.

Název fibromyalgia se používá až od roku 1976. Do té doby se používal termín fibrositida, který navrhl William Gowers již v roce 1904 (3). Odborníci pokládají za správnější až použití termínu fibrositida

Grahamem (4) v roce 1953 pro bolestivý syndrom s nepřítomností jiného specifického organického onemocnění, což lépe vystihuje charakteristiku fibromyalgie. Na detaily o historických podrobnostech a významných milnících odkazujeme na práci Inaniciho a kol. (5).

Epidemiologie

Odhadovaná prevalence onemocnění v populaci je 2–3 % a zvyšuje se s věkem. Pro porovnání – nejčastější zánětlivé revmatické onemocnění – revmatoidní artritida – má prevalenci od 0,24 do 1 %. Fibromyalgie postihuje častěji ženy a poměr ženy/muži je kolem 7 : 1. Ve Francii byla prevalence onemocnění 1,4 % a 1,6 % (6, 7), v Německu 3,2 % a 2,1 % (8, 9) a ve Španělsku 2,4 % (10). Celková odhadovaná prevalence fibromyalgie v pěti evropských zemích byla 4,7 a 2,9 % (11). Prevalence onemocnění v USA se pohybovala nejčastěji kolem 2 %, v jedné práci byla prevalence dokonce jen 1,75 % (12).

Patofyziologie

Patofyziologie fibromyalgie je složitá a multifaktoriální a je předmětem náročných diskuzí (13, 14). Vzhledem k tomu, že fibromyalgie je onemocnění definované výhradně příznaky, přetrvávají dodnes pochybnosti, zda se jedná o skutečný klinický stav. Jedním z nejdůležitějších důkazů svědčících ve prospěch její identity jako nemoci byly snímky mozku (funkční MRI), které ukazovaly nejen zvýšenou neuronální excitaci a zesílení signálů bolesti (15), ale i strukturální změny v mozku v oblastech regulujících bolest (16). Současná převládající teorie považuje fibromyalgii za syndrom centrální senzitivizace definovaný jako zesílení nervové signalizace v centrálním nervovém systému, které vyvolává přecitlivělost na bolest (17). Skupina odborníků Mezinárodní asociace pro studium bolesti nedávno navrhla „nociplastickou bolest“ jako třetí mechanismus generující bolest (jiný než nociceptivní nebo neuropatická bolest), který vysvětluje patogenезi fibromyalgie a podobných onemocnění. Koncept nociplastické bolesti má za cíl mechanisticky vysvětlit centrální senzitivizaci. Mezi odborníky to vyvolalo bouřlivou diskuzi. Odpůrci argumentovali, že paradigma centralizované nociplastické bolesti nebere v úvahu kumulativní důkazy, které naznačují, že fibromyalgie je syndrom neuropatické bolesti vyvolané stresem (18). Jiní zase obhajovali nový název (19) a další naopak pokládali třetí mechanismus za zbytečný (20, 21). Faktem je, že v současné době je fibromyalgie považována za poruchu regulace bolesti, která je částečně způsobena zvýšenou generalizovanou citlivostí na bolest, jež vzniká patologickým zpracováním nociceptivních podnětů (22). Podílí se na tom centrální a periferní senzitivizace nociceptivních systémů a dysfunkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Výzkumníci v této problematice upřednostňují spíše termín „centrální zesílení sensorických vstupů“ než centrální senzitivizace. Populárně se to připodobňuje alergické reakci, kdy imunitní systém také zesíleně reaguje na nějaký alergen. V současnosti neexistuje žádný laboratorní marker, který by odlišil nociplastickou bolest od jiných typů bolestí. Zajímavý je i názor, že termín tzv. „long COVID“ by měl být nahrazen názvem „fibromyalgia-like“ postkovidový syndrom (23).

Klinické projevy

Mezi nejčastější projevy fibromyalgie patří zejména chronická bolest svalů a vazů, ztuhlost, únava, poruchy spánku a poškození kognitivních funkcí. Bolest je popisována jako tupá, která trvá minimálně 3 měsíce. Bolest u fibromyalgie je rozsáhlá, to znamená, že se musí vyskytovat na obou stranách těla, a to nad i pod pasem.

Pocit únavy je velmi častý, pacient ho má často už od rána po probuzení. I když spí zdánlivě dostatečně dlouhou dobu, spánek je často přerušován např. bolestí nebo i jinými poruchami, jako jsou např. spánková apnoe nebo syndrom neklidných nohou. Někteří pacienti popisují únavu až jako pocit naprostého vyčerpání.

Mohou se vyskytovat i poruchy kognitivních funkcí (paměť, pozornost, prostorová orientace, myšlení, řeč atd.). Obvykle se označuje jako „fibro fog“ – fibromlha. U pacientů s fibromyalgií se častěji vyskytují bolesti hlavy, syndrom dráždivého tračníku, deprese, závratě, nemotornost a další. Pacienti s fibromyalgií jsou obzvláště náchylní k sebevraždám, což je důvodem k preventivnímu vyšetření jejich duševního zdraví (24).

Přesto, že v klinickém obrazu dominují bolesti ve svalech, šlachách a vazech, v těchto strukturách nebyly prokázány žádné známky zánětu ani jiné patologie. Naopak, u pacientů s fibromyalgií byly prokázány změny (redukce) v šedé hmotě mozku (25). Z klinického hlediska průběh nemoci není progresivní.

Diagnostika

V současnosti nemáme žádný specifický test pro toto onemocnění. V roce 1990 vypracovala Americké revmatologická společnost diagnostická kritéria založená na vyšetřování 19 tzv. citlivých bodů (tlak 4 kg/cm²) (26), od r. 2016 byl jejich počet snížen na 15. Ukázalo se, že toto vyšetření je z diagnostického hlediska nepřínosné. Každý lékař vyšetřuje pacienta jinou silou, kromě toho pacient s fibromyalgií jeden den může mít body citlivé a druhý už ne apod. Dřívější kritéria, která kladla důraz na citlivé body, také nebrala v úvahu další chronické příznaky, které se u mnoha pacientů s fibromyalgií objevují, včetně potíží se spánkem, únavu, pocit, že ráno po spánku nejsou svěží, i kognitivních problémů, jako je „fibromlha“. V diagnostice se v současnosti nejvíce používají doporučené postupy Americké revmatologické společnosti z roku 2016 (Tab. 1) (27). Přítomnost tzv. chronické difúzní bolesti je klíčová pro stanovení diagnózy u pacientů se suspektní fibromyalgií. Podrobnosti o vyšetřovaných oblastech uvádí tabulka 2 (28).

Diferenciálně diagnosticky zvažujeme zejména hypothyreózu, zánnětlivé myopatie, hypofosfatemické stavy, obrovskobuněčnou arteritidu s klinickými projevy revmatické polymyalgie a onkologická onemocnění.

U pacientů nad 50 let bychom měli být s diagnózou fibromyalgie opatrní a neměla by být uváděna jako vysvětlení nejasné teploty, úbytku hmotnosti nebo jiných projevů či laboratorních abnormalit (29–31).

Nemedikamentózní léčba

Součástí léčebného plánu je široké spektrum nemedikamentózních aktivit, jako je poučení pacienta, cvičení (joga, tai-chi atd.), akupunktura, spektrum fyzikálních metod, dostatek spánku, psychická hygiena a další.

Tab. 1. Diagnostická kritéria revidovaná Americkou revmatologickou společností v roce 2016 (27)

Kritéria
Pacient splňuje modifikovaná kritéria fibromyalgie z roku 2016, pokud jsou splněny následující tři podmínky: 1. Rozšířený index bolesti (Widespread pain index – WPI) ≥ 7 a skóre na stupnici závažnosti symptomů (SSS) ≥ 5 , nebo WPI 4 ~ 6 a skóre na stupnici SSS ≥ 9 . 2. Musí být přítomna generalizovaná bolest, definovaná jako bolest v nejméně čtyřech z pěti oblastí. Z definice generalizované bolesti jsou vyloučeny bolesti čelistí, hrudníku a břicha. 3. Příznaky jsou celkově přítomny po dobu nejméně 3 měsíců. 4. Diagnóza fibromyalgie je platná bez ohledu na jiné diagnózy. Diagnóza fibromyalgie nevylučuje přítomnost jiných klinicky významných onemocnění.
Vyšetření: 1. WPI: zaznamenejte počet oblastí, ve kterých měl pacient v uplynulém týdnu bolesti. V kolika oblastech měl pacient bolesti? Skóre se bude pohybovat mezi 0 a 19. Levá horní oblast (oblast 1): čelist, levý ramenní pletenec, levá horní část paže, levá dolní část paže. Pravá horní oblast (oblast 2): čelist, pravý ramenní pletenec, pravá horní část paže, pravá dolní část paže. Levá dolní oblast (oblast 3): kyčel (hýždě, trochanter), levá horní končetina, levá dolní končetina. Pravá dolní oblast (oblast 4): kyčel (hýždě, trochanter), pravá horní končetina, pravá dolní končetina. Axiální oblast (oblast 5): krk, horní část zad, dolní část zad, hrudník, břicho.
2. Skóre SSS Únava, probouzení bez odpočinku, kognitivní příznaky. U každého ze tří výše uvedených příznaků uveďte stupeň závažnosti za poslední týden pomocí následující stupnice: 0 = žádné problémy, 1 = slabé nebo mírné problémy, obecně mírné nebo občasné; 2 = středně závažné, značné problémy, často přítomné a/nebo na střední úrovni; 3 = závažné: všudypřítomné, trvalé, život narušující problémy. Skóre SSS je součet skóre závažnosti tří příznaků (únava, probouzení se bez odpočinku a kognitivní příznaky) (0 ~ 9) plus součet (0 ~ 3) počtu následujících příznaků, které pacienta obtěžovaly, a které se vyskytly během předchozích 6 měsíců: 1. Bolesti hlavy (0 ~ 1) 2. Bolesti nebo křeče v podbřišku (0 ~ 1) 3. Deprese (0 ~ 1) Konečné skóre závažnosti příznaků se pohybuje v rozmezí 0 až 12. Škála závažnosti fibromyalgie je součtem WPI a SSS.

Tab. 2. Vyšetřované oblasti pro stanovení WPI. Upraveno podle (28)

Oblast 1: Levá horní oblast	Oblast 2: Pravá horní oblast	Oblast 3: Levá dolní oblast
čelist vlevo* rameno vlevo horní část paže dolní část paže	čelist vpravo* rameno vpravo horní část paže dolní část paže	pánev (hýždě, trochanter) vlevo horní část dolní končetiny předkolení
Oblast 4: Pravá dolní oblast	Oblast 5: Axiální oblast	
pánev (hýždě, trochanter), vpravo horní část dolní končetiny předkolení	krk horní část zad dolní část zad hrudník* břicho*	

* označená oblast není zahrnuta v definici generalizované bolesti

Medikamentózní léčba

Ze starších přípravků uvedeme tricyklická antidepresiva, která zlepšovala spánek a zmírňovala bolest. Jejich nevýhodou byly nežádoucí účinky, které při zvyšování dávek obvykle vedly k přerušení léčby. V současnosti jsou pro léčbu fibromyalgie schváleny americkou FDA (ale ne EMA) tři přípravky: pregabalin, duloxetin a milnacipran. I když uvedené léky lze použít v prvním sledu a do jisté míry potlačí symptomatické projevy fibromyalgie, působí však necíleně, t.j. neovlivňují cílené patofyziologické pochody (32).

Pregabalin (gabapentinoid) byl schválen americkou FDA v roce 2004. Mechanismus účinku pregabalinu není přesně znám, předpokládá se, že se váže na kalciové kanály neuronů v CNS a ovlivňuje jejich činnost. Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně po intervalu 3–7 dní, v případě potřeby po dalších 7 dnech zvýšena až na maximální dávku 600 mg denně. Z nežádoucích účinků se popisují poruchy zraku, diplopie, neostře vidění, poruchy paměti, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, dezorientace, sebepoškozování. V práci Miglioraniho (33) dávka pregabalinu 450 mg/d nejvíce redukovala

projevy fibromyalgie, dávka 600 mg/d zabezpečovala nejlepší kvalitu spánku a dávka 300 mg/d měla nejmenší nežádoucí účinky.

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho doporučená dávka je 60 mg/den. V porovnání s placebem vykazoval duloxetin vždy terapeutický efekt bez ohledu na podanou dávku (34). Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících. Pokud je efekt nedostatečný, je málo pravděpodobné, že selepší dalším užíváním a zvažujeme alternativní léčbu. Nejčastější nežádoucí účinky duloxetinu jsou obstipace, sucho v ústech, nechutenství, nauzea, zvýšené pocení, ospalost. Duloxetin se pokládá za nejbezpečnější přípravek z používaných léčiv u fibromyalgie.

Milnacipran má schopnost blokovat zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu jak v malých, tak vysokých dávkách. Počáteční dávka je 12,5 mg/d, během týdne se navýší na dávku 50 mg 2x denně. Milnacipran zlepšuje bolest a únavu až u 70 % pacientů, na druhé straně může zhoršit kvalitu spánku nebo vyvolat depresi (35). Z nežádoucích účinků se vyskytuje nauzea, bolest hlavy, obstipace, sucho v ústech.

V současnosti probíhají klinické studie s naltrexonem (opioidní antagonist) v nízkých dávkách (2,5–4,5 mg) a s kanabinoidy. Slibné jsou i dosavadní výsledky zkoušení mirogabalinu (nový gabapentinoid),

lacosamidu (antiepileptikum) a tropisetronu (antagonista 5-HT₃ receptoru serotoninu, antiemetikum). V běžné praxi se často používá široké spektrum dalších léčiv ze skupiny antidepresiv, analgetik, kanabinoidů až po opioidy (tramadol), jedná se však o léčbu „off-label“.

Závěr

Fibromyalgie nadále zůstává diagnostickým i terapeutickým oříškem. Ani mezi experty není na onemocnění shoda a ti často zastávají přímo protichůdné názory, včetně toho, že fibromyalgie neexistuje. Realita je však odlišná, konfrontace s pacientem s tímto onemocněním v ambulancích není vzácná. Fibromyalgie se dnes pokládá za neuro-

logické onemocnění a v jeho léčbě se používají léky, se kterými jsou neurologové lépe obeznámeni než revmatologové. Je proto logické, že by pacienti s tímto onemocněním patřili spíše do péče neurologů nebo algeziologů. Tomu nahrává i fakt, že podle poslední klasifikace nemocí (MKN-11) fibromyalgie již nepatří mezi revmatické choroby. Již před 16 lety prohlásil známý americký internista profesor Griffing, že péče o pacienty s fibromyalgií patří neurologům, protože fibromyalgie je neurologické onemocnění (36). Od té doby se v problematice péče o pacienty u nás ani ve světě nic nezměnilo. Doufám, že nepotrvá dalších 16 let, než se pacienti s fibromyalgií dostanou ke specialistům, ke kterým patří.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(5):115-127.
- Varrassi G, Rekatsina M, Perrot S, et al. Is Fibromyalgia a Fashionable Diagnosis or a Medical Mystery? *Cureus.* 2023;15(9):e44852.
- Gowers WR. Lumbago: its lessons and analogues. *BMJ.* 1904, i:117-121.
- Graham W. The fibrositis syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1953;3(8):33-4.
- Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):369-78.
- 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(2):184-187.
- Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaut 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.
- Häuser W, Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P, et al. Prevalence and overlap of somatic symptom disorder, bodily distress syndrome and fibromyalgia syndrome in the German general population: A cross sectional study. *J Psychosom Res.* 2020;133:110111.
- 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(5):777-85.
- 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;26(4):519-526.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:448-453.
- Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138024.
- Nijs J, George SZ, Clauw, DJ et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine, *The Lancet Rheumatology.* 2021;3(5):e383-e392.
- Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Braz J Phys Ther.* 2023;27(3):100518.
- Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia - A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun.* 2019;75:72-83.
- Mosch B, Hagen A, Herpertz S, Diers M. Brain morphometric changes in fibromyalgia and the impact of psychometric and clinical factors: a volumetric and diffusion-tensor imaging study. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):81.
- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891.
- Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):422-425.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016;157(7):1382-1386.
- Martínez-Lavín M. Centralized nociceptive pain causing fibromyalgia: an emperor with no clothes? *Clin Rheumatol.* 2022;41(12):3915-3917.
- Martínez-Lavín M. Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):783-787.
- Buldys K, Górnicki T, Kalka D, et al. What Do We Know about Nociceptive Pain? *Healthcare (Basel).* 2023;11(12):1794.
- Mariette X. Long COVID: a new word for naming fibromyalgia? *Ann Rheum Dis.* 2024; 2;83(1):12-14.
- Adawi M, Chen W, Bragazzi NL, et al. Suicidal Behavior in Fibromyalgia Patients: Rates and Determinants of Suicide Ideation, Risk, Suicide, and Suicidal Attempts-A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Over 390,000 Fibromyalgia Patients. *Front Psychiatry.* 2021;12:629417.
- Pomares FB, Funck T, Feier NA, et al. Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging. *J Neurosci.* 2017;37(5):1090-1101.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus 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):160-172.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-29.
- Kaltsas G, Tsiweriotis K. Fibromyalgia. [Updated 2023 Nov 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>
- Goldenberg DL. Diagnosing Fibromyalgia as a Disease, an Illness, a State, or a Trait? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(3):334-336.
- Kang J, Choi S, Park D, Lee S. Disentangling Diagnosis and Management of Fibromyalgia. *J Rheum Dis.* 2022;29(1):4-13.
- Winslow BT, Vandal C, Dang L. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2023;107(2):137-144.
- Alorfi NM. Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of phase IV clinical trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:1017129.
- Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, et al. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):12148.
- Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):504.
- Gupta H, Girma B, Jenkins JS, et al. Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia. *Health Psychol Res.* 2021;9(1):25532.
- Griffing GT. Fibromyalgia is not a rheumatologic disease anymore. *Medscape J Med.* 2008; 25;10(2):47.