

Farmakoterapia fibromialgii – aktualny stan wiedzy

Pharmacotherapy of fibromyalgia – current knowledge

Anna Julia Krupa¹, Krzysztof Wojtasik Bakalarz², Jarosław Woron^{2,3}, Marcin Siwek⁴,
Jerzy Wordliczek^{3,5}

¹ Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

³ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

⁴ Zakład Zaburzeń Afektywnych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

⁵ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

STRESZCZENIE: Fibromialgia jest przewlekłym zespołem bólowym, szacuje się, że z jej powodu cierpi 2–4% ogólnej populacji. Pomimo istotnego rozpowszechnienia fibromialgii w społeczeństwie, jej podłoże patofizjologiczne pozostaje w dużej mierze nieznane, a rozpoznawanie stawia się oparciu o kryteria objawowe. W efekcie do grupy pacjentów z fibromialgią mogą być zaklasyfikowane osoby, których dolegliwości mają różną patogenezę. Nie jest więc zaskakujące, że skuteczność farmakoterapii fibromialgii pozostaje ograniczona. Celem tej pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy pochodzącej z badań, w których oceniano efektywność farmakologicznej terapii fibromialgii. Lekami o udowodnionej w największej liczbie badań skuteczności w obniżaniu nasilenia objawów fibromialgii są: duloksetyna, milnacipran, pregabalina i amitryptylina. Liczba badań, w których obserwowano efektywność wenlafaksyny, gabapentyny czy innych niż inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny leków przeciwdepresyjnych, jest mniejsza. Dane pochodzące z prac oceniających skutki terapii selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, tramadolu czy kanabinoli są zbyt skąpe, aby móc na ich podstawie wyciągać jednoznaczne wnioski. Dostępne doniesienia wskazują, że stosowanie opioidów (innych niż tramadol) jest w fibromialgii przeciwwskazane, podobnie jak stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny wydaje się dyskusyjne, gdyż może prowadzić do zmiany fenotypu bólu. Brakuje danych przemawiających za skutecznością niesteroidowych leków przeciwzapalnych w fibromialgii. Opisywano ponadto pojedyncze prace, w których obserwowano korzyści płynące ze stosowania u chorych z fibromialgią innych leków i suplementów diety oraz ich połączeń. Podsumowanie zebranych informacji wskazuje, że ilość farmaceutyków, których skuteczność w terapii fibromialgii zweryfikowano w licznych badaniach klinicznych, jest ograniczona. Aby osiągnąć optymalną skuteczność farmakoterapii fibromialgii, potrzebnych jest więcej badań zgłębiających jej patofizjologię i prób weryfikujących efekty farmakoterapii w tej grupie chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: farmakoterapia, fibromialgia, leki przeciwdepresyjne

ABSTRACT: Fibromyalgia is a chronic pain syndrome, which affects 2–4% of the general population. Despite its substantial prevalence in the community, the underlying pathophysiology of fibromyalgia remains largely unknown, and the diagnosis is made using symptom-based criteria. As a result, patients may be classified as suffering from fibromyalgia in spite of differing in the pathogenesis of their complaints. Therefore it is no surprise, that the efficacy of pharmacotherapy of fibromyalgia remains limited. This work aims to provide a summary of current knowledge based on trials which assessed the efficacy of fibromyalgia pharmacotherapy. The drugs with the highest amount of research proving their efficacy in reducing fibromyalgia symptoms are duloxetine, milnacipran, pregabalin and amitriptyline. Studies documenting the efficacy of venlafaxine, gabapentin and antidepressants other than serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors are smaller in number. Data obtained in trials verifying the effects of selective serotonin reuptake inhibitors, tramadol or cannabinoids are too sparse to draw any clear conclusions. There are reports indicating that opioids (other than tramadol) are contraindicated in fibromyalgia, the use of selective serotonin

reuptake inhibitors seems disputable too, due to the risk of inducing a change in the pain phenotype. There is a lack of data suggesting the efficacy of nonsteroid anti-inflammatory drugs in fibromyalgia. Furthermore, there are individual studies showing beneficial effects of other drugs and dietary supplements or combinations thereof in patients with fibromyalgia. In summary, the obtained data show that the amount of medicines whose efficacy in fibromyalgia has been verified in numerous studies is limited. More studies exploring the pathophysiology of fibromyalgia and trials verifying the effects of pharmacotherapy are needed to achieve the optimal efficacy of fibromyalgia pharmacotherapy.

KEYWORDS: antidepressants, fibromyalgia, pharmacotherapy

WSTĘP

Fibromialgia jest przewlekłym zespołem bólowym, a do jej podstawowych objawów zaliczają się: wieloobszarowy ból, sztywność mięśniową, męczliwość, nieefektywny sen, a także zaburzenia funkcji poznawczych. Szacuje się, że z powodu fibromialgii cierpi 2–4% populacji ogólnej. W efekcie fibromialgia wiąże się nie tylko z cierpieniem i obniżeniem jakości życia w wymiarze jednostek, lecz także istotnymi kosztami ekonomicznymi w skali społeczeństw [19, 39]. Pomimo tego, obecna wiedza o patofizjologii leżącej u podłoża fibromialgii jest znikoma, a znaczna część badań prowadzonych celem jej pogłębienia jest prowadzona na małych grupach pacjentów lub za pomocą metod znacznie ograniczających wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo, nie są znane markery biologiczne potwierdzające diagnozę fibromialgii. Rozpoznanie tej choroby jest stawiane w oparciu o dane pochodzące z wywiadu. Grupa osób, które spełniają kryteria fibromialgii może zatem cechować się znaczną heterogennością pod względem biologicznego i psychospołecznego podłoża [43]. W obliczu powyższej opisanymi faktów nie jest zaskakującym fakt, że leczenie fibromialgii charakteryzuje się ograniczoną skutecznością i jest złożonym zagadnieniem klinicznym. Celem tej pracy jest podsumowanie aktualnie dostępnych informacji o farmakoterapii fibromialgii.

MIARY SKUTECZNOŚCI LECZENIA FIBROMIALGII

W badaniach oceniających efektywność terapii fibromialgii najczęściej stosowane są kwestionariusze i skale samooceny. Do najprostszych należą skale badające nasilenie poszczególnych objawów – przede wszystkim bólu (rzadziej skale te wykorzystywane są też do pomiaru męczliwości, zaburzeń snu, lęku czy depresji) np. wizualno-analogowa (*visual-analogue*, VAS), skala numeryczna (*numeric rating scale*, NRS). W ocenie dolegliwości bólowych można też posłużyć się Krótkim Inwentarzem Bólu (*Brief Pain Inventory*, BPI) lub służący pomiarowi wieloobszarowego bólu i wymieniany w kryteriach rozpoznania fibromialgii Wskaźnik Rozległości Bólu (*Widespread Pain Index*, WPI). Symptomatologia fibromialgii jest jednak znacznie bardziej złożona i dotyczy, oprócz objawów bólu, także: męczliwości, sztywności mięśni, depresji, lęku, zaburzeń snu i funkcjonowania poznawczego. Instrumentem badającym całe spektrum podstawowych objawów fibromialgii, a także stopień, w jakim

wpływają one na funkcjonowanie chorych, jest Kwestionariusz Wpływu Fibromialgii (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*, FIQ). W pracach oceniających skuteczność leczenia często wykorzystywane są także narzędzia mierzące nasilenie objawów lub stopień poprawy stanu ogólnego. Parametry te mogą być oceniane przed klinicystów w narzędziu Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (*Clinical Global Impression Scale*, CGI) lub pacjentów PGI (*Patient Clinical Global Impression Scale*). W obydwu wypadkach można posłużyć się odpowiednimi podskalami nasilenia objawów CGI-S lub PGI-S (*Severity* – Ciężkość) bądź poprawy stanu ogólnego CGI-I lub PGI-I (*Improvement* – Poprawa). W części prób prowadzonych wśród chorych z fibromialgią posługiwano się również skalami przeznaczonymi do oceny poszczególnych wymiarów objawowych, np. depresji BDI (*Beck Depression Inventory* – Inwentarz Depresji Becka), lęku STAI (*State Trait Anxiety Inventory* – Inwentarz Lęku jako cechy i stanu), jakości snu PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index* – Kwestionariusz Jakości Snu). Jednak powyższe narzędzia wykorzystywane są jedynie w części prac, a symptomem ocenianym w prawie wszystkich badaniach osób z fibromialgią pozostaje ból. Przyjmowane są różne miary jego zmiany. W części prac uwzględnia się zmianę jego średniego nasilenia lub średniej wartości najcięższego, zgłaszanego w chwili badania bądź przeciętnego bólu. Znaczna liczba prac, w tym przeglądów systematycznych i metaanaliz, posługuje się także punktami odjęcia przynajmniej 30% lub 50% redukcji bólu jako kryterium skuteczności leku. Warunki te mają swoje podłoże we wcześniej prowadzonych badaniach i obserwowanej w nich efektywności terapii [48].

LICZBA

LICZBA BADAŃ WERYFIKUJĄCA SKUTECZNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW W TERAPII FIBROMIALGII

Największa liczba badań dotyczy skuteczności leków przeciwdepresyjnych (LPD) z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym przede wszystkim duloksetyny, w mniejszej liczbie prac stosowano milnacipran. Dostępne są pojedyncze doniesienia o próbach z zastosowaniem wenlafaksyny. Do drugiej grupy leków o najlepiej zbadanej efektywności w fibromialgii należą antagoniści podjednostki alfa-2 delta neuronalnego kanału wapniowego. Wśród nich zdecydowana

większość prac opisuje skuteczność pregabaliny (opisywano pojedyncze próby z wykorzystaniem gabapentyny czy mirogabalin). Mniejsza liczba badań weryfikuje efekty stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), prawie wszystkie z nich dotyczą amitryptyliny. Prace oceniające skuteczność innych leków są już znacznie mniej liczne. Należy zwrócić uwagę, że w dotychczas przeprowadzonych próbach przeważającą większość uczestników stanowiły kobiety. Konieczne jest zachowanie ostrożności w ekstrapolowaniu wiedzy pochodzącej z badań włączających głównie osoby płci żeńskiej na leczenie pacjentów płci męskiej.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE (LPD)

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny (SNRI)

Duloksetyna jest lekiem, którego przewagę w leczeniu fibromialgii nad placebo udokumentowano w badaniach otwartych, randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (*a randomized controlled trial*, RCT), oraz ich metaanalizach. W metaanalizie Liana i wsp. z 2020 r. (7 RCT; n = 2642) odnotowano znamienne przewagę duloksetyny (60–120 mg/d) nad placebo w obniżaniu bólu o przynajmniej 30% i 50% w toku przynajmniej 12 tygodniowej terapii (12–27 tygodni). Choć działania niepożądane były częstsze wśród przyjmujących duloksetynę niż placebo, to odsetek osób rezygnujących z leczenia był podobny w obydwu grupach [45]. Welsch i wsp. (2018) (18 RCT; n = 7903) opisali przegląd systematyczny weryfikujący skuteczność SNRI w obniżaniu nasilenia różnych objawów fibromialgii. Wyniki wskazały, że duloksetyna (ale nie milnacipran) częściej niż placebo pozwalała uzyskać przynajmniej 50% redukcję bólu, obniżenie poziomu zmęczenia, poprawę snu i jakości życia związanej ze zdrowiem. Zarówno leczeni duloksetyną, jak i milnacipranem – częściej niż otrzymujący placebo – osiągnęli co najmniej 30% obniżenie bólu i poprawę w PGI [73]. Sultan i wsp. (2008), analizując dane pochodzące z 3 RCT (n = 996) – obejmujących chorych z fibromialgią – oszacowali, że liczba osób, które w toku terapii duloksetyną (60–120 mg/d) uzyskają 50% redukcję bólu w grupie o jedną osobę więcej, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (*numer needed to treat*, NNT), wyniosła 6,4 [65]. Bidari i wsp. (2019) przeprowadzili 4-tygodniowe RCT, w którym uczestnicy przyjmowali duloksetynę (30–60 mg/d) lub pregabalinę (75–159 mg/d). Obserwowali, że duloksetyna pozwalała osiągnąć istotnie większą redukcję bólu niż pregabalina [15]. Lee i wsp. (2016) (9 RCT; n = 5140) badali efekty terapii duloksetyną (60 mg/d), pregabalina (150 lub 300 mg/d) i milnacipranem (100 lub 200 mg/d) w porównaniu z placebo. Wyniki wskazały, że stosowanie duloksetyny znamienne częściej niż innych farmaceutyków pozwalało osiągnąć przynajmniej 30% redukcję bólu [44]. Ponadto Bradley i wsp. (2010) przeanalizowali *post hoc* wyniki 4 RCT, aby ocenić skuteczność duloksetyny (60–120 mg/d) względem placebo w obniżaniu bólu u pacjentów z różnym poziomem męczliwości. Obserwowali, że odsetki uzyskujących przynajmniej 30% lub 50% redukcję bólu

były znamienne większe wśród przyjmujących duloksetynę niż placebo, którzy w początkowym punkcie badania ujawniali ciężką męczliwość (w grupach o mniejszym nasileniu męczliwości wyniki były porównywalne) [16]. Przeprowadzono też badanie, w którym w początkowych 12 tygodniach RCT pacjenci otrzymywali duloksetynę (60–120 mg/d) lub placebo, a później w otwartej obserwacji duloksetynę przez kolejne 24 tygodnie. Obserwowano, że lek pozwalał osiągnąć znamienne większą niż placebo redukcję: męczliwości mierzonej MFI (*Multidimensional Fatigue Inventory* – Wielowymiarowy Inwentarz Zmęczenia), bólu (BPI), lęku, depresji, sztywności (NRS). W drugiej fazie badania, u osób wcześniej otrzymujących lek, zaobserwowano utrzymywanie się jego skuteczności, natomiast uczestnicy otrzymujący wcześniej placebo zgłaszali: redukcję zmęczenia fizycznego, psychicznego i obniżenia aktywności, a także bólu, lęku, depresji, zaburzeń snu i sztywności [10]. Z kolei Arnold i wsp. (2009) opisali analizę (4 RCT), w której oceniali stosowanie duloksetyny (60–120 mg/d) w porównaniu do placebo w grupach pacjentów z MDD i bez MDD (*major depressive disorder* – duża depresja). Lek ujawniał większą skuteczność niż placebo zarówno w terapii chorych z MDD, jak i bez MDD. U osób z MDD duloksetyna zapewniała istotnie większą poprawę nastroju niż placebo [6]. Benett i wsp. (2012) przeanalizowali natomiast dane z 4 RCT (n = 1332; 12–27 tygodni), aby ocenić efektywność duloksetyny (60–120 mg/d) w obniżaniu nasilenia sztywności mierzonej odpowiednim podpunktem FIQ (skala 0–10). Wyniki wskazały, że lek pozwalał osiągnąć istotnie większe obniżenie nasilenia sztywności niż placebo [12]. Murakami i wsp. (2015; 2017) odnotowali natomiast, że osoby włączane po okresie RCT do otwartej, długoterminowej obserwacji (n = 149; 48 tygodni) odnosiły narastające w czasie korzyści ze stosowania duloksetyny (60 mg/d), dalszą redukcję bólu oraz poprawę funkcjonowania i jakości życia [51, 52]. Przeprowadzono też roczne RCT (n = 350) weryfikujące skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny w fibromialgii. Początkowo w otwartej fazie próby chorzy przez 8 tygodni zażywali duloksetynę (60mg/d), a następnie w ramach RCT otrzymywali lek (60 bądź 120 mg/d). Odnotowano znamienne zmniejszenie bólu, redukcję punktacji FIQ i poprawę funkcjonowania od momentu rozpoczęcia stosowania duloksetyny do końca otwartej obserwacji. W toku leczenia długoterminowego obserwowano dalszą poprawę objawową i funkcjonalną obydwu grupach pacjentów, przy czym terapia duloksetyną w dawce 60 mg/d wiązała się z większą redukcją wyniku BPI, FIQ i poprawą funkcjonowania oraz większym odsetkiem osiągających znaczną poprawę stanu ogólnego (PGI-H) niż leczenie duloksetyną w dawce 120 mg/d. Po pierwszej fazie badania odpowiedź na leczenie (≥50% spadek punktacji BPI) osiągnęło 35% badanych, a po drugiej fazie 61% zażywających duloksetynę w dawce 60 mg/d i 57% przyjmujących lek w dawce 120 mg/d [24].

Kolejnym SNRI o dobrze udokumentowanej skuteczności w leczeniu fibromialgii jest milnacipran (obecnie niedostępny w Polsce). Matthey i wsp. (2013) opisali RCT (n = 77), w ramach którego pacjenci otrzymywali milnacipran w dawce 100 mg/d, 150 mg/d lub 200 mg/d bądź placebo. Odnotowali, że milnacipran pozwalał osiągnąć istotnie większą redukcję bólu mierzonego VAS niż

placebo, przy czym efekt ten był pozostawał w związku z poziomem leku w surowicy badanych. Pacjenci otrzymujący terapię aktywną częściej niż przyjmujący placebo uzyskiwali znaczną poprawę ocenianą CGI i PGI. Nie zaobserwowano znamienych zmian nasilenia depresji i lęku wśród stosujących lek, natomiast otrzymujący placebo zgłaszali wzrost poziomu lęku [46]. Także Arnold i wsp. (2012) we wtórnej analizie 1 RCT (n = 1025), w którym chorzy otrzymywali milnacipran w dawce 100 mg/d lub placebo, obserwowali, że lek cechowała większa niż placebo efektywność w obniżaniu bólu. Związek pomiędzy zmniejszeniem bólu i nasilenia depresji był słaby. Co więcej, wyższość terapii aktywnej nad placebo w zakresie redukcji bólu odnotowano nie tylko u uzyskujących poprawę nastroju, lecz także tych, którzy zgłaszali jego pogorszenie [8]. Geisser i wsp. (2011) przeprowadzili analizę *post hoc* 2 RCT (n = 2084), a jej wyniki wskazały na przewagę terapii milnacipranem, zarówno w dawce 100 mg/d, jak i 200 mg/d nad placebo w osiągnięciu przynajmniej 30% obniżenia bólu i redukcji bólu ocenianego VAS. Większa skuteczność leku niż placebo w zmniejszaniu bólu była znamienna po tygodniu od rozpoczęcia badań, utrzymywała się po 3 i 6 miesiącach ich trwania i nie była zależna od wyjściowego poziomu bólu [34]. Długoterminową skuteczność milnacipranu w kontroli bólu w fibromialgii opisano w kilkuletniej obserwacji (n = 151; 1,5–4,5 roku). Do późniejszej podwójnie zaślepionej próby włączono chorych, którzy od momentu wprowadzenia leku uzyskali przynajmniej 50% obniżenie bólu, następnie uczestników przydzielano do grupy kontynuujących leczenie lub otrzymujących placebo. Odnotowano, że czas do utraty efektu terapeutycznego (ból < 30% mniejszy niż w okresie, gdy rozpoczynali terapię milnacipranem) był istotnie krótszy wśród przyjmujących placebo niż lek (58 dni vs nieoznaczalny). Odsetki osób, u których nie doszło do utraty efektu terapeutycznego, były znamienne większe w toku otrzymywania leku niż placebo (81% vs. 58%) [26]. Mease i wsp. (2014) przeprowadzili natomiast analizę 3 RCT (n = 171), aby zweryfikować efektywność milnacipranu w redukcji męczliwości. W początkowym punkcie badania chorzy ujawniali wysokie nasilenie męczliwości ocenianej MFI, po 3 miesiącach próby odnotowano, że leczenie milnacipranem w dawce 100 mg/d i 200 mg/d pozwalało na istotnie większą redukcję męczliwości niż otrzymywanie placebo. Ponadto większy odsetek stosujących lek, w porównaniu do placebo, osiągnęło przynajmniej 30% zmniejszenie męczliwości. Oszacowano, że 28% redukcji męczliwości było bezpośrednio związane z przyjmowaniem leku i nie wynikało ze zmniejszenia bólu czy poprawy nastroju [47]. Dodatkowo w wyniki pracy Batemana i wsp. (2013) wskazały, że wśród badanych, nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie duloksetyną, wprowadzenie milnacipranu w dawce 100 mg/d pozwoliło 32,9% uczestnikom osiągnąć odpowiedź na leczenie [11]. Pomimo niedostępności milnacipranu w Polsce, należy pamiętać, że lek ten pacjent może zakupić w innych krajach Unii Europejskiej, w których jest dostępny (Francji, Finlandii, Luksemburgu, Niemiec czy Austrii). Milnacipran wyróżnia się w grupie SNRI kilkoma cechami. Po pierwsze nie wpływa na metabolizm wątrobowy innych leków, przy czym sam jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez CYP 3A4, dzięki czemu cechuje go niskie ryzyko interakcji farmakokinetycznych. Po drugie lek ten charakteryzuje się najniższą kardiotoxycywnością

w grupie LPD o działaniu koanalgetycznym. Dodatkowo milnacipran, obok lewomilnacipranu, charakteryzuje się najniższym w grupie SNRI stosunkiem hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny do blokady wychwytu zwrotnego noradrenaliny [2, 6]. Powoduje to, że od najmniejszych dawek lek ten ujawnia pełny mechanizm działania SNRI, w przeciwieństwie do wenlafaksyny i duloksetyny, których zdolność do blokady wychwytu zwrotnego noradrenaliny rośnie wraz z dawką. Ma to kluczowe znaczenie dla działania koanalgetycznego. Warto więc rozważyć możliwość terapii milnacipranem u tych chorych, którzy nie tolerują duloksetyny, wenlafaksyny czy amitryptyliny, obciążeni są chorobami powodującymi, że ich stosowanie jest przeciwwskazane bądź lek ten nie przyniosły u nich istotnej poprawy [63].

W przypadku wenlafaksyny liczba badań weryfikujących jej skuteczność w fibromialgii jest znacznie mniejsza – dotychczas opisano 1 RCT i 4 próby otwarte. Dostępne dane wskazują, że wenlafaksyna jest efektywna w zmniejszaniu bólu i stopnia, w jakim fibromialgia wpływa na funkcjonowanie chorych [70].

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Prawie wszystkie badania weryfikujące efektywność TLPD w fibromialgii dotyczą amitryptyliny. Dostępna jest metaanaliza 9 RCT porównująca skuteczność amitryptyliny w dawce 25–50 mg/d względem placebo. Jej wyniki nie wykazały jednoznacznej wyższości leku nad placebo w redukcji bólu; z drugiej strony NNT osiągnięcia $\geq 50\%$ obniżenia bólu wyniosła 4,1. Wydaje się, że amitryptylina wykazuje pewną skuteczność w redukcji bólu, ale rozmiar tego efektu jest ograniczony [49]. W metaanalizie 19 RCT porównano skuteczność leczenia amitryptyliną, duloksetyną i milnacipranem względem placebo. Wszystkie leki wiązały się w większą redukcją bólu niż placebo. NNT $\geq 30\%$ zmniejszenia bólu wyniosła wśród stosujących amitryptylinę 3,54; duloksetynę 8,21; milnacipran 10,96. W pośrednich porównaniach odnotowano niewielką przewagę amitryptyliny nad pozostałymi lekami w zmniejszaniu: nasilenia bólu, zaburzeń snu, męczliwości i poprawianiu jakości życia. Jednocześnie podkreślono, że jakość badań weryfikujących skuteczność amitryptyliny była niska, w przeciwieństwie do wysokiej jakości prac oceniających efektywność duloksetyny i milnacipranu [40]. Terapia TLPD cechuje się mniejszym bezpieczeństwem i tolerancją niż SNRI lub antagonistami podjednostki alfa-2 delta neuronalnego kanału wapniowego, dlatego jej zastosowanie wydaje się zasadne dopiero w wypadku niezadowalającej skuteczności lub tolerancji SNRI, pregabaliny bądź gabapentyny.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Walitt i wsp. (2015) opublikowali przegląd systematyczny włączający 7 RCT, w których porównano efekty leczenia fibromialgii SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną) względem placebo. Kontrola bólu, męczliwości i snu była podobna wśród zażywających SSRI i placebo, odnotowano natomiast ich wyższość nad placebo w obniżaniu nasilenia depresji [71]. W innej pracy opisano większą efektywność kombinacji

pregabaliny (75mg/d) z paroksetyną (25 mg/d) niż połączenia pregabaliny z wenlafaksyną (75 mg/d) lub amitryptyliną (25 mg/d) w: zmniejszaniu bólu, poprawianiu nastroju, jakości snu i satysfakcji z życia [55]. Dostępne są prace wskazujące, że przyjmowanie kombinacji amitryptyliny i fluoksetyny było skuteczniejsze niż każdego z leków w monoterapii w obniżaniu bólu i wpływu fibromialgii na codzienne funkcjonowanie [35]. Z uwagi na nieliczne dowody skuteczności SSRI w fibromialgii, ich stosowanie należy rozważyć dopiero po wyczerpaniu możliwości terapii lekami o lepiej zweryfikowanej skuteczności i bezpieczeństwie. Nie wolno jednak zapominać o fakcie, że leki należące do grupy SSRI mogą nasilać objawy fibromialgii, a także mogą zmieniać fenotyp bólu w tej populacji pacjentów, co jest związane z faktem, że serotonina może wykazywać działanie pronocyceptywne [60]. W przypadku nasilenia objawów fibromialgii leki z grupy SSRI należy zamienić na inne grupy leków przeciwdepresyjnych o innym farmakodynamicznym mechanizmie działania.

Inne leki przeciwdepresyjne

Analiza 3 RCT wskazała, że mirtazapina w dawce 15–45 mg/d, częściej niż placebo, pozwalała na uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji bólu, obniżenie średniego poziomu bólu i poprawę snu [72]. Dostępne są 2 próby otwarte, zgodnie z wynikami których agomelatyna w dawce 25–50 mg/d skutkowała: zmniejszeniem nasilenia bólu, depresji, lęku i poprawią snu u chorych z fibromialgią [17, 21]. Opisano dwa badania otwarte, w których stosowano trazodon (50–300 mg/d) w monoterapii lub w kombinacji z pregabalina (75–450) mg/d. Monoterapia trazodonom zapewniała poprawę jakości snu, zmniejszenie depresji, wpływu fibromialgii na funkcjonowanie chorych, ale nie nasilenie bólu. Redukcję bólu osiągnięto dzięki połączeniu leczenia trazodonom i pregabalina [20, 50]. Opublikowano też 2 próby weryfikujące przydatność moklobemidu (300–600 mg/d) w fibromialgii, tylko jedna z nich wskazała na jego przewagę nad placebo w redukowaniu bólu [68]. W przypadku stosowania LPD, wykazujących działanie antagonistyczne w stosunku do ośrodkowego receptora H, a taki efekt wykazuje mirtazapina, trzeba pamiętać o niekorzystnym wpływie tej grupy leków na zachowania żywieniowe pacjentów z fibromialgią, w szczególności dotyczy to zwiększenia przyjmowania przekąsek słodkich oraz o intensywnym smaku. Warto przypomnieć, że u pacjentów z fibromialgią nie zaleca się stosowania potraw z dodatkiem glutaminianu sodu, co jest związane z potencjalnym niekorzystnym wpływem na receptory dla aminokwasów pobudzających.

ANTAGONIŚCI PODJEDNOSTKI ALFA-2 DELTA NEURONALNEGO KANAŁU WAPNIOWEGO

Drugim, obok duloksetyny, lekiem o najliczniej udokumentowanej skuteczności w leczeniu fibromialgii jest pregabalina. W badaniu oceniającym próg bólu i hamowanie bólu bólem (*conditioned pain modulation*, CPM) odnotowano, że po miesiącu terapii pregabalina u chorych z fibromialgią doszło do znamiennego ich wzrostu, a efekt ten utrzymywał się przez kolejne 2 miesiące

stosowania leku [74]. Arnold i wsp. (2018) opublikowali przegląd badań weryfikujących efektywność pregabaliny względem placebo, do którego włączono 11 RCT i 5 otwartych obserwacji prowadzonych po zakończeniu fazy RCT. Uczestnicy tych prób przyjmowali lek w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (75–600 mg/d) lub w postaci o przedłużonym uwalnianiu (330–495 mg/d; 1 praca). Wyniki wskazały na istotną przewagę pregabaliny nad placebo w redukowaniu średniego nasilenia bólu, obniżania bólu o przynajmniej 30% i 50% (w większość prac, nie we wszystkich), poprawianiu jakości snu i stanu ogólnego ocenianego przez samych chorych (PGI). Analizowano także dane z 11 metaanaliz porównujących efekty leczenia pregabalina (150–600 mg/d) względem placebo. Zdecydowana większość z nich wskazała na większe odsetki osób osiągających 30% i 50% zmniejszenie bólu wśród otrzymujących lek w porównaniu do placebo. W prawie wszystkich metaanalizach odnotowano numeryczną przewagę skuteczności leku nad placebo w redukowaniu wpływu fibromialgii na funkcjonowanie chorych, męczliwość, lęk czy depresję, ale nie we wszystkich wyniki te były istotne statystycznie. Zmniejszenie bólu wśród stosujących pregabalina było większe niż wśród przyjmujących placebo po 1 tygodniu terapii. Ponadto osoby, które po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, otrzymywały placebo zamiennie szybciej niż te, które kontynuowały leczenie pregabalina, doświadczały utraty odpowiedzi terapeutycznej w wymiarze bólu (19 vs >26 tygodni), wpływu fibromialgii na funkcjonowanie, zaburzeń snu czy jakości życia [3]. Dodatkowo w analizie 9 RCT (w tym 3 obejmujących chorych z fibromialgią, w pozostałych badano osoby z bolesną neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową) odnotowano, że skuteczność pregabaliny w obniżaniu poziomu bólu, osiąganiu poprawy jakości snu i poprawy ocenianej PGI wzrasta wraz z dawką leku [7]. Dostępne są też prace weryfikujące skuteczność pregabaliny w wybranych grupach pacjentów z fibromialgią. Analiza *post hoc*, opisana przez Silvermana i wsp. (2018) wskazała, że skuteczność pregabaliny (300–450 mg/d) w redukowaniu bólu nie była zależna od takich zmiennych jak: wiek, czas chorowania na fibromialgię, liczba wcześniejszych farmakoterapii, współwystępowanie depresji, lęku czy zaburzeń snu [62]. Przeprowadzono też RCT oceniające efekty leczenia pregabalina (300–450 mg/d) względem placebo wśród osób z współwystępującą depresją, przyjmujących SSRI lub SNRI. Obserwowano, że połączenie pregabaliny z SSRI lub SNRI miało większą skuteczność niż placebo w połączeniu z SSRI lub SNRI w obniżaniu nasilenia bólu, lęku, depresji, wpływu fibromialgii na funkcjonowanie chorych [9]. Analiza 4 RCT wskazała, że efektywność terapii pregabalina była wyższa niż przyjmowania placebo pomimo współwystępowania różnych schorzeń, w tym: bólu głowy, alergii, refluksu żołądkowo-przełykowego, bezsenności czy chorób neurologicznych [14]. Opisano też analizę 4 RCT weryfikującą szybkość pojawiania się efektu terapeutycznego w postaci zmniejszenia nasilenia bólu lub zaburzeń snu (o 1 punkt w skali numerycznej 0–10 przez przynajmniej 2 dni) u pacjentów, którzy w późniejszym okresie badania spełnili warunki odpowiedzi na leczenie pregabalina (150–600 mg/d) lub placebo (przynajmniej 30% redukcja punktacji bólu, zaburzeń snu, FIQ lub znaczna poprawa w PGI). Terapia aktywna znamienne częściej niż placebo pozwalała uzyskać obniżenie bólu

lub poprawę jakości snu, przy czym efekt ten obserwowano już 1 lub 2 dnia leczenia. Dodatkowo, przyjmowanie leku w krótszym czasie niż placebo, skutkowało osiągnięciem odpowiedzi terapeutycznej [4]. Badano ponadto efektywność pregabaliny wśród chorych lekoopornych, którzy zgłaszali umiarkowane lub duże nasilenie bólu pomimo prób leczenia gabapentyną, TLPD i trzecim farmaceutykiem (np. innym lekiem przeciwpadaczkowym, opioidem, SSRI, tramadolem). Do terapii dodano pregabalinę (150–600 mg/d) i przeprowadzono 5 cykli kolejno 3-miesięcznego leczenia i 3–28-dniowej przerwy kontynuowanej do nawrotu bólu. Terapia pregabalina prowadziła do istotnej redukcji bólu, a jej przerwanie wiązało się z jego nawrotem po 2–4 dniach [64].

Liczba badań potwierdzających skuteczność gabapentyny w terapii fibromialgii jest nieco mniejsza. Dostępne jest 1 RCT, w którym pacjenci ($n = 150$) przyjmowali gabapentynę (1200–2400 mg/d) lub placebo. Obserwowano w nim, że leczeni gabapentyną uzyskiwali znamienne większą redukcję średniego bólu ocenianego BPI niż przyjmujący placebo. Terapia aktywna częściej niż placebo pozwalała osiągnąć przynajmniej 30% zmniejszenie bólu (51% vs 31%). Ponadto stosowanie gabapentyny, w porównaniu do placebo, prowadziło do większej poprawy w zakresie wpływu bólu oraz innych objawów fibromialgii na funkcjonowanie (mierzonych BPI i FIQ), stanu ogólnego ocenianego przez klinicystów i chorych (CGI, PGI), jakości snu i satysfakcji z życia (ale nie nastroju) [5]. Opisano także 1 próbę otwartą, podczas której osoby nie korzystające dotychczas z leczenia gabapentynoidami lub nietolerujące ich w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, przyjmowały gabapentynę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (1800 mg/d). Po 4 tygodniach odnotowano znamienne redukcję poziomu bólu ocenianego NRS, wpływu fibromialgii na funkcjonowanie i snu. Po 8 tygodniu uczestnicy zgłaszali znamienne poprawę stanu ogólnego (PGI). Poprawa utrzymywała się do końca leczenia (12 tygodni), następnie chorzy przerywali stosowanie farmaceutyku, co powodowało ponowny wzrost nasilenia bólu, wpływu fibromialgii na funkcjonowanie, pogorszenie snu i stanu ogólnego (po 3 tygodniach) [53].

Tramadol

Da Rocha i wsp. (2020) przeprowadzili przegląd systematyczny, weryfikujący przydatność tramadolu w terapii fibromialgii. Odnaleźli 4 RCT włączające 459 uczestników. W jednym badaniu skrzyżowanym u 12 osób oceniano nasilenie bólu przed dożylnym podaniem 100 mg tramadolu lub placebo i 2 godziny później i ponawiano procedurę po tygodniu, obserwując porównywalną redukcję bólu w pomiarach po przyjęciu leku niż placebo. W kolejnym badaniu 100 chorych przez 3 tygodnie zażywało tramadol (50–400 mg/d) w warunkach próby otwartej, później 69 osób z dobrą skutecznością i tolerancją terapii włączono do RCT, w toku którego przez 6 tygodni otrzymywały tramadol (50–400 mg/d) lub placebo. Odsetek przerywających terapię z powodu nieoptymalnej kontroli bólu było mniejsze wśród przyjmujących lek niż placebo (42,9% vs 73%). Tramadol skuteczniej niż placebo zmniejszał nasilenie bólu, ale wyniki FIQ były podobne w toku przyjmowania tramadolu i placebo [57]. W innym badaniu 315 pacjentów

zażywało przez 91 dni połączenie tramadolu 37,5 mg/d i acetaminofenu 325 mg (do 8 tabletek na dobę) lub placebo. Otrzymujący terapię aktywną, w porównaniu z placebo, rzadziej rezygnowali z leczenia z powodu niezadowalającego efektu (48% vs. 62%), a ponadto doświadczali większej redukcji bólu i wpływu fibromialgii na funkcjonowanie. Jednak osoby otrzymujące leki częściej doświadczaly działań niepożądanych niż przyjmujące placebo (19% vs. 12%) [13]. W ostatniej z włączonych prób chorzy zażywali tramadol (50mg/d) w kombinacji z amitrypyliną (12,5 mg/d) lub celekoksyb (200 mg/d) i amitrypyliną (200 mg/d) przez 6 miesięcy. Odnotowano, że terapia kombinacją tramadolu i amitrypyliny zapewniała większe zmniejszenie bólu niż celekoksybem i amitrypyliną. Jakość powyższych dowodów naukowych oceniono jako niską. Podsumowując, w chwili obecnej brakuje przesłanek jasno przemawiających za przewagą korzyści lub ryzyka płynących ze stosowania tramadolu w fibromialgii [30].

Opioidy

Brakuje dowodów naukowych wskazujących na potencjalne korzyści ze stosowania innych niż tramadol opioidów w terapii fibromialgii. Co więcej, dostępne są doniesienia sugerujące, że stosowanie opioidów wiąże się z niższym poziomem funkcjonowania chorych niż zaniechanie takiej terapii [36].

Cyklobenzapryna

Lek ma budowę zbliżoną do TLPD, wywiera na poziomie ośrodkowego układu nerwowego działanie rozluźniające mięśnie szkieletowe. Opisano metaanalizę 5 RCT, której wyniki wskazały, że chorzy z fibromialgią, przyjmujący cyklobenzaprynę 3-krotnie częściej niż otrzymujący placebo, zgłaszali zmniejszenie bólu, poprawę snu i stanu ogólnego. Nie odnotowano znamiennej przewagi leku nad placebo w obniżaniu nasilenia męczliwości [67].

Kanabinoles

Opublikowano pracę sumującą wyniki 5 badań m.in. o charakterze ankietowym [37, 38], otwartej obserwacji [58, 75] i RCT [69], weryfikujących przydatność kanabinoli w leczeniu fibromialgii. W wybranych próbach 827 uczestników przyjmowało tetrahydrokanabinol (THC) w połączeniu z kanabidiolem (CBD) w różnych, czasami niesprecyzowanych, dawkach i różnymi drogami podania (palenie, waporyzacja). Badani otrzymujący kanabinoles deklarowali zmniejszenie bólu, poprawę snu, nastroju i funkcjonowania zawodowego [22]. Dostępne dane są zbyt skąpe, aby na ich podstawie wnioskować o skuteczności kanabinoli w fibromialgii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Derry i wsp. (2017) przeprowadzili przegląd systematyczny, aby ocenić efektywność NLPZ w leczeniu fibromialgii. Do analizy włączyli 6 krótkoterminowych RCT ($n = 292$). W próbach tych porównano skuteczność: etorykoksybu (90 mg/d), ibuprofenu (2400 mg/d), naproksenu (1000 mg/d) i tenoksykamu (20 mg/d)

Tab. 1. Leki, które mogą w mechanizmie indukowania działań niepożądanych zwiększać ryzyko nasilenia objawów fibromialgii.

Lek, grupa leków	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Fluorochinolony	Wykazują niekorzystny wpływ na topoisomeryzy mitochondrialne, mogą indukować tendinopatie i kolagenotoksyczność
Statyny	Prawdopodobnie ich niepożądany efekt na funkcje mitochondriów może dochodzić do nasilenia odczuwania bólu u pacjentów z fibromialgią, najmniejsze ryzyko w przypadku stosowania rosuwastatyny
Benzodiazepiny i leki Z	Niepożądany efekt tych grup leków wynika najprawdopodobniej z niekorzystnego ich wpływu na architekturę snu
Leki przeciwdrgawkowe	Dotyczy to karbamazepiny i walproinianów, co związane jest z wpływem tych leków na neuronalne kanały jonowe
Leki hormonalne	Nasilenie bólu w fibromialgii opisano dla Leuprolidu, efekt ten jest najprawdopodobniej związany ze zmianą gospodarki hormonalnej
Leki hipotensyjne	Zaostrzenie objawów fibromialgii opisano podczas stosowania hydralazyny, alfa-metyldopy i atenololu
Leki przeciwzapalne	NLPZ i sulfasalazyna mogą zmieniać fenotyp bólu u pacjentów z fibromialgią
Hydroksychlorochina	Nasilenie bólu jako objaw niepożądany stosowania leku
Kolchicina	U pacjentów przyjmujących kolchicynę zaobserwowano możliwość zwiększenia dolegliwości bólowych u pacjentów z fibromialgią, dodatkowo lek może powodować świąd skóry oraz bóle mięśniowe związane z miopatią indukowaną przez lek
Leki przeciwbakteryjne i przeciwprątkowe	Nasilenie objawów fibromialgii może występować u pacjentów przyjmujących minocyklinę oraz izoniazyd

względem placebo. Nie odnotowano znamiennej przewagi NLPZ nad placebo w osiągnięciu przynajmniej 30% lub 50% redukcji bólu, wpływu fibromialgii na funkcjonowanie czy jakości życia chorych [32]. Obecnie brakuje dowodów przemawiających za przydatnością NLPZ w fibromialgii.

Terapia kombinowana

Thorpe i wsp. (2018) opublikowali przegląd systematyczny weryfikujący skuteczność terapii kombinowanych w leczeniu fibromialgii. Ich analiza wskazała, że kombinacje melatoniny (10 mg/d) z amitryptyliną (25 mg/d), fluoksetyny (20 mg/d) z amitryptyliną (25 mg/d) i pregabaliny (150–450 mg/d) z duloksetyną (60–120 mg/d) pozwalały osiągnąć większą redukcję bólu niż stosowanie wyżej wymienionych par farmaceutyków w monoterapii. Badając wyniki miar bólu, nie odnotowano natomiast przewagi amitryptyliny w połączeniu z lidokainą (240 mg/tydzień) nad amitryptyliną, amitryptyliny (25 mg/d) i naproksenu (1 g/d), nad którymś z leków w monoterapii lub placebo, fluoksetyny (20 mg/d) z melatoniną (3–5 mg/d), nad żadnym z tych farmaceutyków lub placebo, ibuprofenu (2400 mg/d) i alprazolamu (0,5 mg/d) nad którymś z dwóch leków lub placebo, paragiliny (5–10 mg/d) bądź fenzeliny (400 mg/d) z 5-hydroksytryptofanem nad tymi środkami, stosowanymi w monoterapii lub amitryptyliną (10 mg/d), fencyklowiru i celekoksybu nad placebo,

tenoksykamu (20 mg/d) z bromazepamem (3 mg/d) nad żadnym z tych leków ani placebo, ibuprofenu (2400 mg/d) i alprazolamu (0,5–3 mg/d) nad każdym z leków lub placebo, kwasu jabłkowego (1200 mg/d) i magnezu (100 mg/d) nad placebo, karisprodolu (400mg/d) z paracetamolem (320 mg/d) i kofeiną (96 mg/d) nad placebo [66]. Dodatkowo opisano jedno RCT, w którym pacjenci przyjmujący pregabalinę (150 mg/d) w połączeniu z koenzymem Q10 (300 mg/d) w porównaniu do stosujących pregabalinę (150 mg/d) i placebo, osiągnęli większą redukcję bólu, depresji i punktacji FIQ [59]. Skuteczność terapii łączonych z wykorzystaniem LPD i pregabaliny omówiono powyżej.

SKUTECZNOŚĆ INNYCH LEKÓW I SUPLEMENTÓW DIETY

W 1 RCT i 4 obserwacjach odnotowano, że terapia naltreksonem (dawki 0,75–6,5 mg/d), w porównaniu do placebo, pozwalała na osiągnięcie większej redukcji bólu, ilości chorych, osiągających 30% obniżenie bólu oraz podniesienia progu i tolerancji bólu [18, 42, 54, 76, 77]. W 4 RCT i 2 obserwacjach obserwowano, że koenzym Q10 w dawkach 300–400 mg/d przynosił: większą redukcję bólu, depresji, wyniku FIQ, wskaźników stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego niż placebo [1, 2, 27–29, 33]. Porównywano też skuteczność melatoniny (3–15 mg/d) i placebo w 2 RCT

i 2 próbach otwartych. Wyniki wskazały na przewagę melatoniny nad placebo w: zmniejszaniu bólu, zaburzeń snu, męczliwości i lęku [23, 25, 31, 41]. Opisano 1 RCT, w którym l-karnitynę cechowała większa niż placebo skuteczność w obniżaniu poziomu bólu i depresji [56].

CZYNNIKI FARMAKOLOGICZNE, KTÓRE MOGĄ NASILAĆ OBJAWY BÓLOWE I OSŁABIAĆ EFEKTY LECZENIA

Należy pamiętać, że u pacjentów z rozpoznaną fibromialgią nasilenie objawów bólowych może wynikać ze stosowania niektórych grup leków, które charakteryzują się specyficznym profilem działań niepożądanych. W tabeli I zebrano leki, których stosowanie u pacjentów z fibromialgią może zaostrzać objawy

Piśmiennictwo

- [1] Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando J.M., Sánchez-Alcázar J.A., Bullón P.: Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci. Ther.* 2017; 23: 188–189. <https://doi.org/10.1111/cns.12668>.
- [2] Alcocer-Gómez E, Sanchez-Alcazar J.A., Cordero M.D.: Coenzyme Q10 Regulates Serotonin Levels and Depressive Symptoms in Fibromyalgia Patients Results of a Small Clinical Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34: 277–278.
- [3] Arnold L.M., Choy E., Clauw D.J., Oka H., Whalen E., Semel D., Pauer L., Knapp L.: An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34: 1397–1409.
- [4] Arnold Lesley M, Emir B., Pauer L., Resnick M.: Time to Improvement of Pain and Sleep Quality in Clinical Trials of Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Med.* 2015; 16: 176–185.
- [5] Arnold L.M., Goldenberg D.L., Stanford S.B., Lalonde J.K., Sandhu H.S., Keck P.E., Welge J.A., Bishop F., Stanford K.E., Hess E.V., Hudson J.I.: Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1336–1344.
- [6] Arnold L.M., Hudson J.I., Wang F., Wohlreich M.M., Prakash A., Kajdasz D.K., Chappell A.S.: Comparisons of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with versus without major depressive disorder. *Clin. J. Pain.* 2009; 25: 461–468. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318197d4e4>.
- [7] Arnold L.M., McCarberg B.H., Clair A.G., Whalen E., Thomas N., Jorga A., Pauer L., Vissing, R., Park P.W.: Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad. Med.* 2017; 129: 921–933. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1384691>.
- [8] Arnold L.M., Palmer R.H., Gendreau R.M., Chen W.: Relationships Among Pain, Depressed Mood, and Global Status in Fibromyalgia Patients: Post Hoc Analyses of a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Milnacipran. *Psychosomatics.* 2012; 53: 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.02.005>.
- [9] Arnold Lesley M., Sarzi-Puttini P., Arsenault P., Khan T., Brown P.B., Clair A., Scavone J.M., Driscoll J., Landen J., Pauer L.: Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: A randomized, placebo-controlled study. *J. Rheumatol.* 2015; 42: 1237–1244. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141196>.
- [10] Arnold L.M., Wang F., Ahl J., Gaynor P.J., Wohlreich M.M.: Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: Secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: R86. <https://doi.org/10.1186/ar3359>.
- [11] Bateman L., Palmer R.H., Trugman J.M., Lin Y.: Results of switching to milnacipran in fibromyalgia patients with an inadequate response to

choroby (wg [61]).

PODSUMOWANIE

Wnioskując na podstawie wyżej przytoczonych danych, można stwierdzić, że w farmakoterapii fibromialgii lekami o najlepiej udokumentowanej skuteczności są: duloksetyna, milnacipran, pregabalina i amitryptylina. W przypadku terapii łączonych obserwowano, że koterapia duloksetyną i pregabalina, melatoniną i amitryptyliną bądź fluoksetyną i amitryptyliną przynosi większe korzyści niż stosowanie powyższych par leków w monoterapii. Dowody naukowe, przemawiające za efektywnością innych leków i ich połączeń, są znacznie mniej liczne i cechują je istotne ograniczenia metodologiczne. Konieczne jest pogłębienie wiedzy o mechanizmach patofizjologicznych związanych z rozwojem i podtrzymywaniem objawów fibromialgii i skutecznością proponowanych chorem metod leczniczych.

- [12] Bennett R., Russell J.I., Choy E. et al.: Evaluation of Patient-Rated Stiffness Associated With Fibromyalgia: A Post-Hoc Analysis of 4 Pooled, Randomized Clinical Trials of Duloxetine. *Clin. Ther.* 2012; 34: 824–837. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.013>.
- [13] Bennett R.M., Kamin M., Karim R., Rosenthal N.: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Med.* 2003; 114: 537–545. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00116-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00116-5).
- [14] Bhadra P, Petersel D: Medical conditions in fibromyalgia patients and their relationship to pregabalin efficacy: Pooled analysis of Phase III clinical trials. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 2805–2812. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.525217>.
- [15] Bidari A., Moazen-Zadeh E., Ghavidel-Parsa B. et al.: Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *DARU, J. Pharm. Sci.* 2019; 27: 149–158. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00257-4>.
- [16] Bradley L.A., Bennett R., Russell I.J. et al.: Effect of duloxetine in patients with fibromyalgia: Tiredness subgroups. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 2–9. <https://doi.org/10.1186/ar3081>.
- [17] Bruno A., Micò U., Lorusso S. et al.: Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: A 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33: 507–511. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31829057ae>.
- [18] Bruun-Plesner K., Blichfeldt-Eckhardt M.R., Vaegter H.B. et al.: Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Investigation of dose-response relationships. *Pain Med.* 2020; 21: 2253–2261. <https://doi.org/10.1093/PM/PNAA001>.
- [19] Cabo-Meseguer A., Cerdá-Olmedo G., Trillo-Mata L.: Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med. Clin. (Barc).* 2017; 149: 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>.
- [20] Calandre E.P., Morillas-Arques P., Molina-Barea R., Rodríguez-Lopez C.M., Rico-Villademoros F.: Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: A two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011; 12: 95. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-95>.
- [21] Calandre E.P., Slim M., Garcia-Leiva J.M. et al.: Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: An uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry.* 2014; 47: 67–72. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363659>.
- [22] Cameron E.C., Hemingway S.L.: Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). *J. Cannabis Res.* 2020; 2: 19. <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00024-2>.
- [23] Castaño M.Y., Garrido M., Rodríguez A.B., Gómez M.Á.: Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol

- Levels in Fibromyalgia. *Biol. Res. Nurs.* 2019; 21: 22–29. <https://doi.org/10.1177/1099800418811634>.
- [24] Chappell A.S., Littlejohn G., Kajdasz D.K. et al.: A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin. J. Pain.* 2009; 25: 365–375. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31819be587>.
- [25] Citera G., Arias M.A., Maldonado-Cocco J.A. et al.: The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: A pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2000; 19: 9–13. <https://doi.org/10.1007/s100670050003>.
- [26] Clauw D.J., Mease P.J., Palmer R.H., Trugman J.M., Wang Y.: Continuing efficacy of milnacipran following long-term treatment in fibromyalgia: A randomized trial. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15: R88. <https://doi.org/10.1186/ar4268>.
- [27] Cordero M.D., Alcocer-Gómez E., Culic O. et al.: NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: The effect of coenzyme Q10. *Antioxidants Redox Signal.* 2014; 20: 1169–1180. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5198>.
- [28] Cordero M.D., Alcocer-Gómez E., De Miguel M., Culic O., Carrión A.M., Alvarez-Suarez J.M., Bullón P., Battino M., Fernández-Rodríguez A., Sánchez-Alcazar J.A.: Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxidants Redox Signal.* 2013; 19: 1356–1361. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5260>.
- [29] Cordero M.D., Cano-García F.J., Alcocer-Gómez E., de Miguel M., Sánchez-Alcázar J.A.: Oxidative stress correlates with headache symptoms in Fibromyalgia: Coenzyme Q 10 effect on clinical improvement. *PLoS One.* 2012; 7: 6–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035677>[30] da Rocha A.P., Mizzaci C.C., Nunes Pinto A.C.P. et al.: Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2020; 74: 1–9. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13455>.
- [31] [31] de Zanette S.A., Vercelino R., Laste G. et al.: Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2014; 15: 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.
- [32] 6511-15-40.de Zanette S.A., Vercelino R., Laste G. et al.: Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2014; 15: 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>.
- [34] Derry S., Wiffen P.J., Häuser W. et al.: Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD012332. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012332.pub2>.
- [35] Di Pierro F., Rossi A., Consensi A., Giacomelli C., Bazzichi L.: Role for a water-soluble form of CoQ10 in female subjects affected by fibromyalgia. A preliminary study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35: 20–27.
- [36] Geisser M.E., Palmer R.H., Gendreau R.M., Wang Y., Clauw D.J.: A Pooled Analysis of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Milnacipran Monotherapy in the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011; 11: 120–131. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00403.x>.
- [37] 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: 1852–1859. <https://doi.org/10.1002/art.1780391111>
- [38] Goldenberg D.L., Clauw D.J., Palmer R.E., Clair A.G.: Opioid Use in Fibromyalgia A Cautionary Tale. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91: 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.002>.
- [39] Habib G., Artul S.: Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* 2018; 24: 255–258. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000702>.
- [40] Habib G., Avisar I.: The Consumption of Cannabis by Fibromyalgia Patients in Israel. *Pain Res. Treat.* 2018; 2018: 7829427. <https://doi.org/10.1155/2018/7829427>
- [41] Häuser W., Fitzcharles M.: Review Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 Suppl. 116: 90–97.
- [42] Häuser W., Petzke F., Üeyler N., Sommer C.: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Rheumatology* 2011; 50: 532–543. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq354>.
- [43] Hussain S.A.R., Al-Khalifa I.I., Jasim N.A., Gorial F.I.: Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 267–271. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x>.
- [44] Jackson D., Singh S., Zhang-James Y., Faraone S., Johnson B.: The Effects of Low Dose Naltrexone on Opioid Induced Hyperalgesia and Fibromyalgia. *Front. Psychiatry* 2021; 12: 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.593842>.
- [45] Kumbhare D., Tesio L.: A theoretical framework to improve the construct for chronic pain disorders using fibromyalgia as an example. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2021; 13: 1–9.
- [46] Lee Y.H., Song G.G.: Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* 2016; 36: 663–672. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3468-5>.
- [47] Lian Y.N., Wang Y., Zhang Y., Yang C.X.: Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int. J. Neurosci.* 2020; 130: 71–82. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1664510>.
- [48] Matthey A., Cedraschi C., Piguet V. et al.: Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician.* 2013; 16: 553–562.
- [49] Mease P.J., Palmer R.H., Wang Y.: Effects of milnacipran on the multidimensional aspects of fatigue and the relationship of fatigue to pain and function: Pooled analysis of 3 fibromyalgia trials. *J. Clin. Rheumatol.* 2014; 20: 195–202. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000103>.
- [50] Mease P.J., Spaeth M., Clauw D.J.: Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 821–826. <https://doi.org/10.1002/acr.20449>.
- [51] Moore R.A., Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen, P.J.: Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 7: CD011824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011824>.
- [52] Morillas-Arques P., Rodriguez-Lopez C.M., Molina-Barea R., Rico-Villademoros F., Calandre E.P.: Trazodone for the treatment of fibromyalgia: An open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010; 10: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-204>.
- [53] Murakami M., Osada K., Ichibayashi H. et al.: An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27: 688–695. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1245237>.
- [54] Murakami M., Osada K., Mizuno H. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0718-y>.
- [55] North J.M., Hong K.-S.J., Rauck R.L.: The Effect of a Novel form of Extended-Release Gabapentin on Pain and Sleep in Fibromyalgia Subjects: An Open-Label Pilot Study. *Pain Pract.* 2015; 16: 720–729. <https://doi.org/10.1111/papr.12319>.
- [56] Parkitny L., Younger J.: Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for Fibromyalgia. *Biomedicines* 2017; 5: 16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020016>.
- [57] Ramzy E.A.: Comparative Efficacy of Newer Antidepressants in Combination with Pregabalin for Fibromyalgia Syndrome: A Controlled, Randomized Study. *Pain Pract.* 2017; 17: 32–40. <https://doi.org/10.1111/papr.12409>.
- [58] Rossini M., Munno O.D., Valentini G. et al.: Double-blind, multicenter trial comparing acetyl-L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2007; 25: 182–188.
- [59] Russell J.I., Kamin M., Bennett R.M. et al.: Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* 2000; 6: 250–257.
- [60] Sagy I., Bar-Lev Schleider L., Abu-Shakra M., Novack V.: Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 807. <https://doi.org/10.3390/jcm8060807>.
- [61] Sawaddiruk P., Apajai N., Paiboonworachat S. et al.: Coenzyme Q10

supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic. Res.* 2019; 53: 901–909. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645955>.

- [62] Schwinghammer T.L., DiPiro J.T., Ellingrod V.L. et al.: *Pharmacotherapy Handbook*, McGrawHill, 2021.
- [63] Shear N.H.: *Drug Eruption and Reaction Manual*, CRC Press, 2021.
- [64] Silverman S.L., Backonja M., Pauer L. et al.: Effect of baseline characteristics on the pain response to pregabalin in fibromyalgia patients with comorbid depression. *Pain Med. (United States)* 2018; 19: 419–428. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx091>
- [65] Siwek M.: *Dekalog depresji*. ITEM Publishing. Wydanie III. Warszawa 2021.
- [66] Stacey B.R., Emir B., Petersel D., Murphy K.: Pregabalin in Treatment-Refractory Fibromyalgia. *Open Rheumatol. J.* 2015; 4: 35–38. <https://doi.org/10.2174/1874312901004010035>.
- [67] Sultan A., Gaskell H., Derry S., Andrew R.A.: Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: Systematic review of randomised trials. *BMC Neurol.* 2008; 8: 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-29>.
- [68] Thorpe J., Shum B., Ra M., Pj W., Gilron I.: Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 19; 2: CD010585. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010585.pub2>.
- [69] Tofferi J.K., Jackson J.L., O'Malley P.G.: Treatment of Fibromyalgia with Cyclobenzaprine: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2004; 51: 9–13. <https://doi.org/10.1002/art.20076>.
- [70] Üçeyler N., Häuser W., Sommer C.: A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res.* 2008; 59: 1279–1298. <https://doi.org/10.1002/art.24000>.
- [71] Van De Donk T., Niesters M., Kowal M.A. et al.: An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019; 160: 860–869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>.
- [72] Vanderweide L.A., Smith S.M., Trinkle K.E.: A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015; 40: 1–6. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12216>.
- [73] Walitt B., Urrútia G., Mb N., Se C., Häuser W.: Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015: CD011735. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011735>.
- [74] Welsch P., Bernardy K., Derry S., Moore R.A., Häuser W.: Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8: CD012708. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012708.pub2>.
- [75] Welsch P., Üçeyler N., Klose P., Walitt B., Häuser W.: Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 2: CD010292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2>.
- [76] Wodehouse T., Poply K., Ramaswamy S. et al.: A pilot study investigating whether quantitative sensory testing alters after treatment in patients with fibromyalgia. *Br. J. Pain.* 2018; 12: 250–256. <https://doi.org/10.1177/2049463718776336>.
- [77] Yassin M., Robinson D.: Effect of Adding Medical Cannabis Treatment (MCT) to Analgesic Treatment in Patients with Low Back Pain related to Fibromyalgia: An Observational Cross-over Single Center Study. *Int. J. Anesthesiol. Pain Med.* 2017; 3: 3–10. <https://doi.org/10.21767/2471-982x.100016>.

Liczba znaków: 58 554 Liczba stron: 10 Tabele: 1 Ryciny: – Piśmiennictwo: 77

Historia: Otrzymano: 26.04.2021 Zrecenzowano: 08.05.2021 Zaakceptowano: 28.05.2021

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Some rights reserved: Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Jarosław Woron, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków; e-mail: farmakologiapraktyce@woron.eu



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Cytowanie pracy: Krupa A.J, Bakalarz K.W., Woron J., Siwek M., Wordliczek J. Farmakoterapia fibromialgii – aktualny stan wiedzy. *BOL* 2021; 22(1): 1–10

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/issue/13474>