



**HRVATSKI LIJEČNIKI ZBOR  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROMUSKULARNE BOLESTI  
I KLINIČKU ELEKTROMIONEUROGRAFIJU HLZ-a**

**E-mail HD:** [hdnrmb@mef.hr](mailto:hdnrmb@mef.hr)

**Web stranica:** [hdnrmb.mef.hr](http://hdnrmb.mef.hr)

**E-mail:** [ervina.bilic@mef.hr](mailto:ervina.bilic@mef.hr)  
[dubravka@mef.hr](mailto:dubravka@mef.hr)

**Predmet: prijedlog terapijskih smjernica za liječenje neuropatske boli u neuromuskularnim bolestima (bolna neuropatija, kronična radikulopatija, postherpetična neuralgija, fibromialgija, kompleksni regionalni bolni sindrom)**

Pripremili: Ervina Bilić, Dubravka Jurenić, Marija Žagar, Davorka Vranješ

temeljem smjernica objavljenih od strane EFNS (Europska federacija neuroloških društava): N Attal, G Croccu, R Baron, M Haanpää, P Hansson, TS Jensen, T Nurmikko. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123.

Na sastanku Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskog liječničkog zbora održanom 14. veljače 2012, predlažu se sljedeće farmakoterapijske smjernice za liječenje neuropatske boli u okviru kliničke slike neuromuskularnih bolesti.

### **Bolna neuropatija**

Periferna neuropatska bol je često posljedica periferne neuropatije a u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se sreće kao posljedica dijabetičke neuropatije. Zbog svoje učestalosti upravo je bolna dijabetička neuropatija najčešće upotrebljavan model za istraživanje učinkovitosti različitih lijekova u liječenje neuropatske boli.

**Temeljem smjernica objavljenih od strane EFNS (Europska federacija neuroloških društava): N Attal, G Croccu, R Baron, M Haanpää, P Hansson, TS Jensen, T Nurmikko. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123.** (članak je u cijelosti dostupan na službenim stranicama EFNS) i temeljem niže navedene literature predlažu se sljedeće terapijske smjernice:

Bolna dijabetička neuropatija je posljedica oštećenja tankih vlakana perifernog živčanog sustava a objektivizira se kvantitativnim senzornim testiranjem i ne može se dijagnosticirati samo klasičnom elektromioneurografskom obradom.

## Farmakoterapija bolne dijabetičke neuropatije:

### Antidepresivi

Učinkovitost antidepresiva je dokazana za tricikličke antidepresive (TCA) i za dualne antidepresive venlafaksin i duloxetin. Učinkovitost duloxetina je slična učinkovitosti gabapentina i pregabalina. Za razliku od tricikličkih antidepresiva duloxetin nema značajne kardiovaskularne nuspojave ali je opisana hepatotoksičnost. Važno je lijek uvoditi postupno uz praćenje učinka liječenja. Davanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina je pokazalo vrlo skroman ili nikakav učinak u liječenju neuropatske boli.

### Antiepileptici

Gabapentin i pregabalin su učinkoviti u liječenju bolne dijabetičke neuropatije s učestalošću nuspojava sukladno porastu doze lijeka. Najčešće učinkovite dnevne doze pregabalina su 300-600 mg. Nuspojave su vrtoglavica, pospanost, periferni edemi, glavobolja, suha usta, porast tjelesne mase. Važno je lijek uvoditi postupno uz praćenje učinka liječenja.

### Opioidi

Oksikodon (oxycodone) i tramadol su učinkoviti u liječenju bolne neuropatije. Nuspojave su mučnina i konstipacija. Tramadol se ne preporučuje uzimati s lijekovima koji djeluju na ponovnu pohranu serotonina.

### Ostali lijekovi

Tioktatna kiselina je temeljem djelovanja na antioksidacijske i neuroprotektivne procese u aksonu perifernog živca dobar izbor u liječenju bolne dijabetičke neuropatije. Sukladno smjernicama Njemačkog dijabetološkog društva preporučuje se u liječenju bolne dijabetičke neuropatije u dnevnoj dozi od 600 mg.

## Preporuke za liječenje neuropatske boli u okviru kliničke slike neuromuskularnih bolesti

(prema Attal N, Crocchu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010.)

| Bolno stanje                    | Prvi izbor   | Drugi ili treći izbor                             |
|---------------------------------|--|---|
| Bolna polineuropatija           | gabapentin, pregabalin (300-600 mg), TCA, dualni antidepresivi venlafaksin ili duloxetin   | tramadol, opioidi                                 |
| Bolna neuropatija u HIV bolesti | Lamotrigin<br>Kanabis  |   |
| Postherpetična neuralgija       | gabapentin, pregabalin, TCA<br>oxycodon, lidokain flaster<br>lokalno (5% lidokain flaster) | kapsaicin lokalno, opioidi,<br>tramadol, valproat |
| Neuralgija trigeminusa          | antiepileptici (OXC, CBZ),<br>lamotrigin   |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Postrumastka bol u inervacijskom području jednog živca | gabapentin, pregabalin, TCA, oxycodon, lidokain flaster (5%lidokain flaster) |  |
|--|--|--|

**Kronična radikulopatija** u sklopu kliničke slike nerijetko ima značajke neuropatske boli i možda je jedan od češćih sindroma periferne neuropatske boli. U liječenju tog oblika neuropatske boli preporučuje se davanje antidepresiva (TCA ili dualni antidepresivi) uz pregabalin no još uvijek nema dovoljan broj studija koje bi pružile dokaze o stupnju učinkovitosti ovog liječenja (Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain Detect: a new screening questionnaire to identify neuropatic components in patients with back pain. Curr Med Res and Opin 2006; 22: 1911-1920.)

## Kompleksni regionalni bolni sindrom

Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. complex regional pain syndrome, CRPS) je oblik kronične boli izuzetno zahtijevan za liječenje a može biti posljedica oštećenja perifernog živčanog sustava (perifernog živca, korijena) ili se javiti samostalno. Bolest se nalazi i pod nazivom Sudeckov sindrom i algodistofija. Osim boli u ovom kroničnom bolnom sindromu u kliničkoj slici nalazimo i promjene kože i kožnih adneksa, promjene temperature kože, otok i promjenu boje kože. Simptomi CRPS-a su različiti s relativno karakterističnim trijasom autonomnih, motornih i senzornih poremećaja.

Dijagnoza CRPS-a je uglavnom klinička dijagnoza. Detaljan klinički pregled i tijek bolesti je ključan u potvrdi dijagnoze.

**Objavljeni su revidirani kriteriji za kliničku dijagnozu CRPS-a (Harden i sur. "Budapest criteria", IASP, 2007):**

### Opća definicija sindroma

CRPS opisuje grupu bolnih stanja koja su karakterizirana kontinuiranom (spontanom i/ili evociranom) regionalnom boli koja izgleda nesrazmjerna u vremenu ili stupnju prema uobičajenom tijeku bilo koje poznate trauma ili druge lezije. Bol je regionalna (nije strogo u inervacijskom području živca ili dermatoma) i obično ima distalnu predominaciju abnormalnih senzornih, motornih, sudomotornih, vazomotornih, i/ili trofičkih nalaza. Sindrom pokazuje varijabilnu progresiju u vremenu.

Kriteriji za postavljanje kliničke dijagnoze:

1. **Trajna bol**, koja je disproporcionalna bilo kojem događaju
2. Potrebna je prisutnost bar jednog *simptoma u tri od četiri* slijedeće kategorije
  - **Senzorna**: hipestezija i/ili alodinja
  - **Vazomotorna**: asimetrija temperature i/ili promjena boje kože i/ili asimetrija boje kože
  - **Sudomotorna/edem**: promjena znojenja i edem u zahvaćenoj regiji
  - **Motorna/trofička**: smanjen opseg kretnji i/ili motorna disfunkcija (slabost, tremor, disfunkcija) i/ili trofičke promjene (kosa, nokti, koža) u zahvaćenoj regiji
3. Mora se pokazati bar jedan *znak* u vrijeme procjene u dvije ili više od slijedećih kategorija
  - **Senzorna**: dokaz hiperalgezije i/ili alodinja (na lagani dodir i/ili temperaturnu senzaciju i/ili duboki somatski pritisak i/ili pokret zgloba)
  - **Vazomotorna**: promjene temperature ( $> 1^{\circ}\text{C}$ ) i/ili promjene boje kože u zahvaćenoj regiji
  - **Sudomotorna /edem**: dokaz edema i/ili promjene znojenja u zahvaćenoj regiji
  - **Motorna/trofička**: dokaz smanjenog opsega kretnji i/ili motorne disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i/ili trofičkih promjena (kosa, nokti, koža) u zahvaćenoj regiji

#### 4. Nema drugih dijagnoza koje bi bolje objasnile navedene znakove i simptome

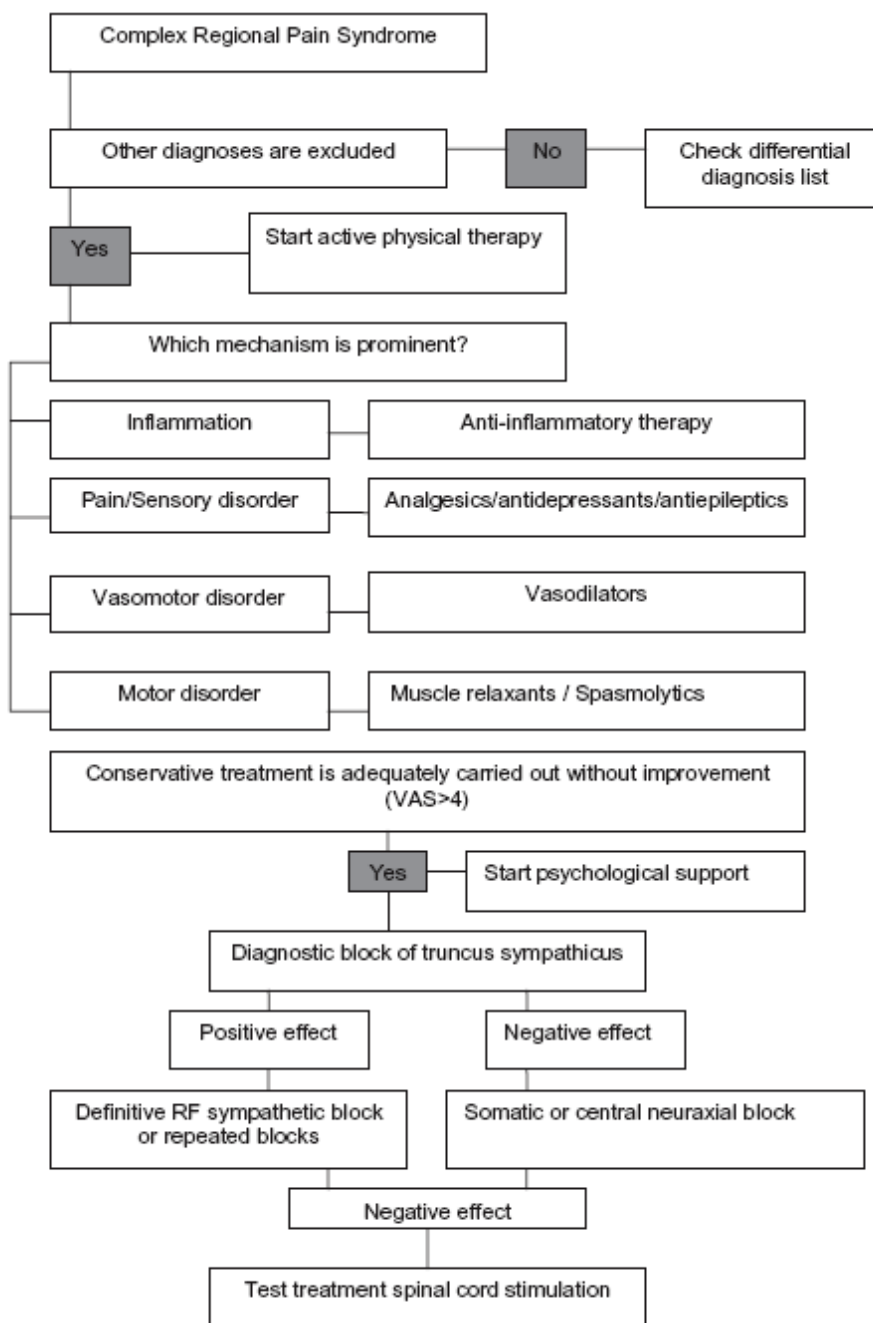
Od dijagnostičkih postupaka za potrebe objektivizacije CRPS od velike koristi može biti kompjuterizirana kolor teletromografija (CCTT) i kvantitativno senzorno testiranje a nalaz standardne EMNG obrade je nerijetko uredan..

U CRPS-u postoji potreba za multidisciplinarnim terapijskim pristupom. Osim liječenja boli, oporavak i obnova funkcije ekstremiteta je također integralni dio liječenja.

- U izbjegavanju atrofije i pojave kontraktura bitna je rana i odmjerena **fizikalna terapija**.
- Regresija edema može biti olakšana **limfnom drenažom**.
- **Radna terapija** igra važnu ulogu u oporavku funkcije ekstremiteta.
- **TENS** može biti podrška analgetskoj terapiji, ali treba imati na umu da pacijenti koji pate od alodinije i hiperalgezije često ne toleriraju TENS. Odabir fizikalne terapije sukladno tijeku bolesti je iznimno važan korak u liječenju ovih bolesnika jer koliko god bila dragocjena u liječenju, fizikalna terapija može uzrokovati i pogoršanje bolesti.
- Pozitivni učinak **glukokortikoida** pokazan je u nizu kontroliranih ispitivanja. Glukokortikoidi inhibiraju ispoljenost proinflammatoryh citokina (TNF- $\alpha$ , interleukin 1 beta), interferiraju s nastankom inflamatornih medijatora (npr. prostaglandini), mogu smanjiti ekspresiju neuropeptida u aferentnim neuronima i ubrzati degradaciju neuropeptida na periferiji. Primjena **kortizona** je naročito potrebna u početnoj fazi bolesti koja je često udružena s ekscesivnim edemom i hipertermijom (shema doziranja: metilprednizolon 100 mg/dan, doza se smanjuje za 25 mg svaka 4 dana).
- **Terapija s masnom kremom s 50% dimetil sulfoksida (DMSO)** koja se nanosi 4 puta dnevno pokazala je smanjenje boli i upalnih parametara (48).
- Pokazan je **profilaktički učinak vitamina C** za razvoj CRPS-a nakon zglobne frakture u dozi od 500 mg dnevno tijekom 50 dana (49,50).
- Nadalje, više izvješća obećava pozitivni **učinak TNF- $\alpha$  antitijela**, i pozitivni učinak N-acetil-cisteina (3x200mg).
- **Blokada simpatikusa** se godinama koristila kao terapija CRPS-a, međutim u nekoliko kontroliranih studija nije pokazan pozitivni učinak u odnosu na placebo, te se ne preporuča kao oblik terapije.
- Što se tiče liječenja neuropatske boli u CRPS-u nailazimo na vrlo malo podataka. Većina lijekova (**antikonvulzivi, antidepresivi i opioidi**) su korišteni u analogiji drugim neuropatskim bolnim sindromima. Pozitivni učinak na neuropatsku bol u CRPS-u pokazuju gabapentin i opioidi.
- **NSAR** nisu bili sustavno evaluirani, u sklopu CRPS-a, a prema većini iskustava pokazuju tek neznatno olakšanje boli.
- Intratekalnom primjenom **baklofena** (bolus 50 i 75 $\mu$ g) u bolesnika s distonijom u CRPS-u pokazan je potpuni ili djelomični nestanak simptoma fokalne distonije. U tijeku je ispitivanje dugoročne učinkovitosti supkutane pumpe za kontinuiranu intratekalnu administraciju baklofena. Baklofen bi mogao biti potencijalna terapijska opcija kod distonije povezane s CRPS-om.
- Drugi terapijski pristup koji se u studijama ispitivao inhibicija je osteoklastične aktivnosti. **Kalcitonin** je pokazao učinak na bol, ali ne i na osteoporotske promjene kostiju kod CRPS-a, dok su bifosfonati pokazali učinak na bol, oticanje i pokretljivost (62,63).

- Nema kontroliranih dokaza za korištenje oralnih vazodilatatornih lijekova (verapamil, ketanserin), iako se oni često propisuju.
- **Invazivni oblici terapije** uključuju simpatektomiju i stimulaciju leđne moždine. Pokazani su korisni učinci simpatektomije u smanjenju boli u bolesnika s CRPS-om, ali postoji rizik razvoja post-simpatektomijskog bolnog sindroma (razvija se vjerojatno zbog denervacijske preosjetljivosti alfa-adrenoreceptora). Stimulacija leđne moždine (cervikalni i lumbalni dio) istraživana je u bolesnika s CRPS tip I. Intenzitet boli je bio znatno reduciran 6, 12 i 24 mjeseca nakon implantacije, kao i nakon 2 godine. Također je stimulacija perifernih živaca imala pozitivan učinak na bol u bolesnika s CRPS-om.

**Ilika 1.** Postupnik u tretmanu CRPS (prema van Eijs F i sur., 2010)



Smjernice za liječenje CRPS su pripremljene prema:

1. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J of Neurol* 2010; 17: 649-660.
2. Eijs F, Stanton Hicks M, Zundert J, et al. Complex regional pain syndrome. Evidence based medicine in Pain practice 2010, World institute of pain, vol 11 80-87.
3. Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences-a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002; 98: 19-26.
4. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS 1): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001; 124: 587-599.
5. Guo TZ, Wei T, Kingery WS, Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 2006; 121: 158-167.
6. Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, Davies MF, et al. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Aesth Analg* 2001; 92: 476-482.
7. Kingery WS, Guo T, Agashe GS, et al. Glucocorticoid inhibition of neuropathic limb oedema and cutaneous neurogenic extravasation. *Brain Res* 2001; 913: 140-148.
8. Piedimonte G, McDonald DM, Nadel JA. Neutral endopeptidase and kinase II mediate glucocorticoid inhibition of neurogenic inflammation in the rat trachea. *J Clin Invest* 1991; 88: 40-44.
9. Zurmond WW, Langendijk PN, Brezmer PD, Brink HE, et al. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 364-367.
10. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, et al. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-responsive study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1424-1431.
11. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, et al. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 2025-2028.
12. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, et al. Successful treatment of CRPS 1 with anti TNF. *Pain Symptom Manage* 2004; 27: 101-103.
13. Bernateck M, Rolke R, Birklein F, et al. Successful regional block with low dose TNF-alpha antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome 1. *Anestesh Analg* 2007; 105: 1148-1151.

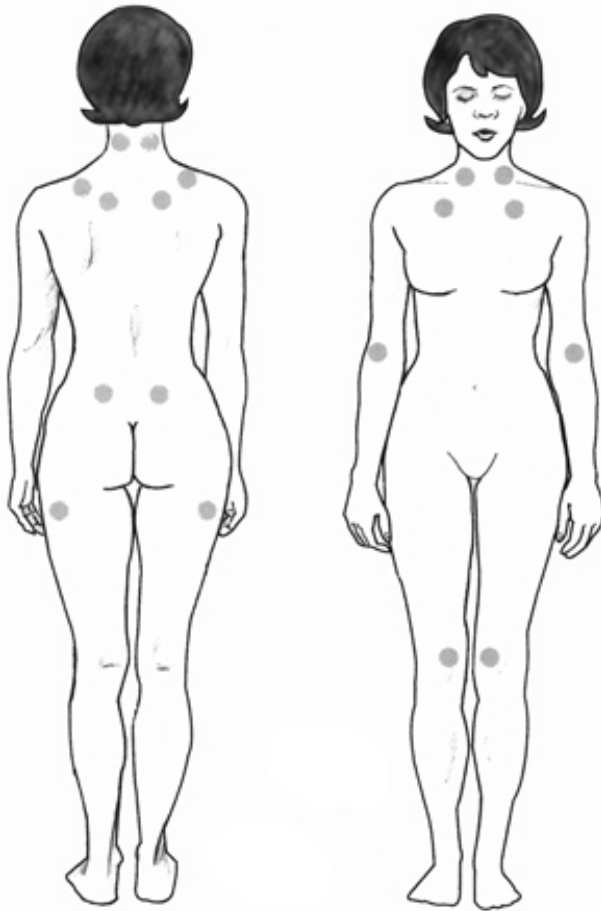
14. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type 1 with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102: 297-307.
15. Copeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative review. *Clin J Pain* 2001; 18: 216-233.
16. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2001; 60: 1524-1534.
17. van den Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004; 4: 13.
18. Mellick LB, Mellick GA. Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 96.
19. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232.
20. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, et al. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 511-526.
21. Gobelt C, Waldburger M, Meier JI. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48: 171-175.
22. Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type 1. *Eur J Pain* 2002; 6: 105-122.
23. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 201-204.
24. Varena M, Zucchi F, Binelli L, et al. Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Bone* 2001; 31: 96-101.
25. De Moss M, Huygen FJ, Dielman JP, et al. Referral and treatment patterns for complex regional pain syndrome in the Netherlands. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 816-825.
26. Furlan AD, Lui PW, Mailis A. Chemical sympathectomy for neuropathic pain: does it work? Case report and systematic literature review. *Clin J Pain* 2001; 17: 327-336.
27. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, et al. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2001; 55: 13-18.
28. Hassenbush SJ, Stanton Hicks M, Schorpa D, et al. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996; 84: 415-423.



## Fibromialgija

Fibromialgija je oblik generalizirane miofascijalne boli koja vjerojatno ima perifernu i centralnu komponentu. Fibromialgija je stanje dugotrajne, proširene, kronične boli koja mijenja lokaciju i jačinu i skoro u pravilu je udružena s poremećajima spavanja, raspoloženja i pokretljivosti. S obzirom na boli pridružene simptome poput kroničnog umora, iritabilnog kolona, intersticijskog cistitisa, boli temporomandibularnog područja, depresije, kognitivne disfunkcije i nesanice, često je prikladnije govoriti o **sindromu fibromialgije**. Tragom tih spoznaja provedene su i kliničke studije temeljem kojih danas u smjernicama za liječenje fibromialgije neupitno mjesto imaju **dualni antidepresivi (duloxetin, venlafaxin) i pregabalin**.

**Karakteristične bolne točke u fibromilagiji:** American College of Rheumatology (ACR):



The location of the nine paired tender points that comprise the 1990 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia.

ACR kriteriji koji iziskuju bolnost **u 11 od 18** standardiziranih točaka na tijelu

### Farmakoterapija fibromialgije:

| Stupanj učinkovitosti     | Lijek                     |
|---------------------------|---------------------------|
| Jaki dokazi učinkovitosti | Triciklički antidepresivi |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | <p>Dualni antidepresivi</p> <p>Pregabalin i gabapentin</p>  |
| Umjereni dokazi učinkovitosti | <p>Tramadol</p> <p>Selektivni inhibitori pohrane serotonina</p> <p>Agonisti dopamina</p>  |
| Slabi dokazi učinkovitosti    | <p>Hormon rasta</p> <p>Serotonin</p> <p>Metionin</p>  |
| Nema dokaza o učinkovitosti   | <p>Opioidi</p> <p>Nesteroidni protuupalni lijekovi</p> <p>Kortikosteroidi</p> <p>Benzodiazepini</p> <p>Melatonin</p> <p>Anabolici</p> |

### **Smjernice za fibromialgiju pripremljene prema:**

- DJ Clauw. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009; 122
- 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: 160-172.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-2395.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, 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.
- Chappell AS, Littlejohn G, Kajadasz DK, et al. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2009; 25: 365-375.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 52: 1264-1273.
- Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1649-1654.
- Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1682-1686.
- Bondy B, Speath M, Offenbacher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-439.

- Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia polymorphism in the serotonin gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-2488.
- 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: 730-731.
- Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 535-547.
- Glass JM, Lyden A, Petzke F, Clauw D. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res* 2004; 57: 391-398.
- Arguelles LM, Afari N, Buchwald DS, Clauw DJ, Furner S, Goldberg JA. A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. *Pain* 2006; 124: 150-157.
- Wolfe F, Ross K, Andersen J, Russel IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995; 22: 151-156.
- McBeth J, Jones K. Epidemiology of widespread chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 21: 403-425.
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional central blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 926-938.
- van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *Bio Drugs* 2001; 15: 521-531.
- Togo F, Natelson BH, Adler GK, et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. *Exp Biol Med* 2009; 234: 232-240.

- Wang H, Moser M, Schillenwolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia- a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol* 2008; 35: 1366-1370.
- Gur A, Oktayoglu P. Status of immune mediators in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 175-181.
- Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 1991; 45: 227-238.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-2395.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, 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.
- Chappell AS, Littlejohn G, Kajadasz DK, et al. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2009; 25: 365-375.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 52: 1264-1273.
- 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: 299-309.
- Bennett RM, Kamin K, Karim R, Rosenthal R. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 114: 537-545.

- Williams DA, Cary MA, Glaze Lj, Rodriguez AM, Clauw DJ. Randomized controlled trial of CBT to improve functional status in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S210.

