Российский журнал боли
2020, т. 18, № 3, с. 66-74
https://doi.org/10.17116/pain20201803166

Russian Journal of Pain
2020, vol. 18, no 3, pp. 66-74
https://doi.org/10.17116/pain20201803166

Фибромиалгия

© О.С. ДАВЫДОВ[1], М.В. ГЛЕБОВ[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Фибромиалгия — заболевание, характеризующееся сочетанием хронической распространенной мышечной боли и широкого спектра ассоциированных психосоматических проявлений, таких как утомляемость, нарушения сна, общая скованность, депрессия, тревожность, когнитивные расстройства. Распространенность фибромиалгии в общей популяции варьирует от 2 до 4%. Несмотря на достижения последних десятилетий в изучении такой проблемы, фибромиалгия остается редко диагностируемым и труднокурабельным заболеванием. Цель работы — обобщение данных современной литературы о патогенезе, критериях диагностики, клинической картине, доказательных методах фармакотерапии и нелекарственного лечения фибромиалгии.

Ключевые слова: *фибромиалгия, патогенез, критерии диагностики, клиническая картина, фармакотерапия, нелекарственное лечение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Давыдов О.С. — https://orcid.org/0000-0003-3252-4311; e-mail: oleg35_69@mail.ru
Глебов М.В. — https://orcid.org/0000-0001-6077-5543
Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Давыдов О.С., Глебов М.В. Фибромиалгия. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):66–74. https://doi.org/10.17116/pain20201803166

Fibromyalgia

© O.S. DAVYDOV[1], M.V. GLEBOV[2]

[1]Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;
[2]Buyanov Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

Fibromyalgia is characterized by a combination of chronic widespread muscle pain and various concomitant psychosomatic symptoms such as fatigue, sleep disturbances, general stiffness, depression, anxiety and cognitive disorders. The prevalence of fibromyalgia in general population varies from 2% to 4%. Despite the achievements of recent decades, fibromyalgia is still a poorly diagnosed and difficult-to-treat disease. The purpose of this review is to summarize recent literature data on pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, evidence-based methods of pharmacotherapy and non-drug treatment of fibromyalgia.

Keywords: *fibromyalgia, pathogenesis, diagnostic criteria, clinical presentation, pharmacotherapy, non-drug treatment.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Davydov O.S. — https://orcid.org/0000-0003-3252-4311; e-mail: oleg35_69@mail.ru
Glebov M.V. — https://orcid.org/0000-0001-6077-5543
Corresponding author: Davydov O.S. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(3):66–74. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20201803166

История изучения фибромиалгии

История изучения фибромиалгии (ФМ) неразрывно связана с развитием представлений о ревматизме, который впервые был описан французским врачом Гийомом де Байю (Guillaume de Baillou) в 1592 г. К середине XVIII в. в медицинском сообществе ревматизм разделяли на «суставной» и «мышечный». В наши дни под этими терминами описано более 200 заболеваний, имеющих различную клиническую картину и патогенез.

Еще одной важной вехой в изучении боли, связанной с мягкотканными элементами опорно-двигательного аппарата, стало описание в 1824 г. хирургом из Эдинбурга Вильямом Бальфуром (William Balfour) «тендерных точек» (tender points, точек мышц, в которых возникает болезненность при легком надавливании).

В 1904 г. Британский невролог и ученый Сэр Вильям Говерс (Sir William Gowers) предложил термин «фиброзит» для заболевания, характерными признаками которого были распространенная скелетно-мышечная боль в спине, повышенная чувствительность к механическому давлению и растяжению мышц, общая слабость и нарушения сна.

На протяжении более чем 70 лет XX в. термин «фиброзит» оставался дискуссионным, предлагались другие, как близкие по смыслу названия, такие как «фибромиозит», «тендомиалгия», «миофибриллоз», «миодисневрия», так и принципиально иные, например «психогенный ревматизм» [1]. В 1976 г. американский ревматолог P. Hench предложил термин «синдром фибромиалгии», который используется до сих пор [2].

Прародителем современных представлений о заболевании по праву считается канадский врач H. Smythe, который в 1972 г. дал описание фиброзита как синдрома генерализованной мышечной боли, сочетающегося с утренней скованностью, хронической усталостью, низким качеством сна, эмоциональным дистрессом и наличием тендерных точек [3]. Параллельно с H. Smythe канадский врач и ученый H. Moldofsky и соавт. описали нарушения сна при этом заболевании [4].

В дальнейшем H. Smythe и H. Moldofsky, объединив усилия, создали для исследовательских целей первые критерии ФМ [5], чем придали дополнительный импульс к ее изучению. Свой вклад в понимание ФМ в разное время внесли ревматолог из США M. Yunus, одним из первых предложивший относить ФМ к дисфункциональным болевым синдромам, а также показавший роль механизма центральной сенситизации в поддержании боли при этом заболевании [6, 7], C. Burckhardt и соавт., разработавшие опросник для оценки нарушений физической активности и психических функций (Fibromyalgia Impact Questionnaire) [8], и, наконец, американский ревматолог F. Wolfe, стоявший вместе с H. Smythe и M. Yunus у истоков создания в 1990 г. диагностических критериев ФМ, принятых Американской ассоциацией ревматологов (American College of Rheumatology (ACR) [9].

В последующем F. Wolfe выступил одним из инициаторов пересмотра этих критериев сначала в 2010—2011 гг., а затем в 2016 г. [10, 11]. Несмотря на многолетнюю историю, проблема ФМ продолжает привлекать внимание ученых и врачей и остается предметом пристального изучения [12].

Определение. Эпидемиология. Классификация

В настоящее время ФМ рассматривается как заболевание, характеризующееся сочетанием хронической распространенной мышечной боли и широкого спектра ассоциированных психосоматических проявлений, таких как утомляемость, нарушения сна, общая скованность, депрессия, тревожность, когнитивные расстройства [13].

Распространенность ФМ в общей популяции варьирует от 2 до 4% [14, 15], при этом в разных странах и среди различных культур она схожая, не существует доказательств того, что в промышленно развитых странах распространенность выше [16]. Известно, что распространенность ФМ увеличивается с возрастом, достигая пика в 50—59 лет, и затем плавно снижается [17].

Возраст пациентов на момент появления первых симптомов фибромиалгии обычно составляет 25—40 лет. ФМ чаще встречается у женщин, соотношение женщины/мужчины варьирует от 2:1 до 30:1 в зависимости от используемых диагностических критериев [16, 18]. Для ближайших родственников пациентов с фибромиалгией риск возникновения этого заболевания в 8 раз выше, чем в общей популяции [19].

ФМ сопровождается значительным социальным и экономическим бременем, по данным исследований, проведенных во Франции, Германии и США, более чем 75% расходов — непрямые и связаны не с затратами на лечение ФМ, а с потерей производительности труда и компенсационными выплатами по болезни, при этом рост расходов пропорционален тяжести состояния [20].

Более высокая распространенность ФМ наблюдается у пациентов с ревматическими заболеваниями. Согласно последним данным, при ревматоидном артрите она встречается у 18—24%, при аксиальном спондилоартрите — у 14—16%, при псориатическом артрите — у 18% больных [21, 22]. На основании столь высоких показателей коморбидности, которые следует трактовать с осторожностью, так как критерии диагностики ФМ не прошли валидацию у больных с заболеваниями суставов, некоторые исследователи выделяют «первичную» и «вторичную» ФМ.

При «первичной» ФМ на момент осмотра у пациента обычно не обнаруживают идентифицируемый источник ноцицептивной импульсации, при этом в анамнезе выявляются большое количество стрессовых событий (как текущих, так и отдаленных, особое значение приобретают стрессовые события детского возраста) и психиатрическая коморбидность.

Наличие «вторичной» ФМ, или синдрома фибромиалгии, предполагают у пациентов, если есть текущее ревматическое заболевание (ревматоидный артрит, спондилоартриты, псориатический артрит, системная красная волчанка). В то же время, согласно МКБ 10, ФМ — это болезнь, относится к классу XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», кодируется как M.79.7, имеет диагностические критерии, о которых пойдет речь ниже.

В МКБ 11 ФМ также классифицируется как самостоятельное заболевание, входящее в рубрику «первичная хроническая боль» [23]. В силу этого вызывает сомнение обоснованность выделения синдрома ФМ, или «вторичной ФМ», тем более что ФМ имеет высокую коморбидность не только с ревматической патологией, сопровождающейся болью, но и с мигренью, головной болью напряжения, хронической тазовой болью и другими хроническими болевыми синдромами [24].

Этиология и патогенез

Патогенез ФМ сложен и не до конца изучен. Большинство экспертов сходятся во мнении, что ФМ — это синдром центральной гиперчувствительности к боли, обусловленный нарушением контроля и восприятия боли в центральной нервной системе (ЦНС) [7, 25, 26]. Функциональная магнитно-резонансная томография у пациентов с ФМ демонстрирует усиление активности ЦНС в ответ на болевые стимулы малой интенсивности, тогда как для появления такой же активности в ЦНС у здоровых испытуемых интенсивность стимулов должна быть выше на 50% [27].

I. Russell и соавт. показали, что для пациентов с ФМ характерен низкий уровень серотонина в сыворотке крови и снижение количества метаболитов серотонина, норадреналина и дофамина в спинномозговой жидкости [28, 29]. Этот факт позволяет предполагать, что боль при ФМ может быть обусловлена, помимо прочего, дисфункцией нисходящих антиноцицептивных систем.

Ряд исследователей небезосновательно рассматривают ФМ как заболевание, обусловленное стрессом, кото-

рый нарушает функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Факты такого нарушения включают неспособность к подавлению кортизола и кортикотропин-рилизинг гормона в крови; нарушения циркадианных ритмов кортизола в плазме; повышение базального уровня кортизола в надпочечниках; повышение уровня вазопрессина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и нарушение суточных колебаний АКТГ и кортизола в ЦНС [30—32].

Предполагается, что психосоциальные факторы также могут играть роль в возникновении заболевания. В этой связи вызывает интерес предложенная недавно R. Casale и соавт. концепция адаптивности ФМ (в английском варианте — «resilience», в дословном переводе — устойчивость или эластичность) [33]. В рамках данной концепции адаптивность в широком смысле — это способность успешно приспосабливаться к изменениям, которые могут угрожать жизнеспособности индивида, его нормальному развитию и функционированию, она является защитным фактором, который делает человека менее уязвимым к неблагоприятным жизненным событиям.

У пациентов с ФМ имеющийся определенный генотип, но что гораздо важнее, факторы внешней среды могут приводить к тому, что адаптивность снижается, вызывая возникновение симптоматики, которая не разовьется у людей с высоким уровнем адаптивности [34]. Адаптивность тесно связана с реакцией на острый или хронический стресс и, следовательно, зависит от состояния механизмов реагирования на стресс. Патофизиологической основой сниженной адаптивности при ФМ, согласно мнению авторов концепции, являются дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также нарушение баланса в ЦНС нейротрансмиттеров, таких как серотонин, норадреналин, дофамин и холин.

Патофизиологические изменения у пациентов с ФМ могут способствовать развитию утомляемости, когнитивных расстройств, нарушений сна и эмоциональных изменений, поскольку ряд нейротрансмиттеров и анатомических структур нервной системы отвечает не только за адаптацию организма и трансмиссию болевых стимулов, но и играет важную роль в цикле «сон—бодрствование», регуляции настроения и эмоций [35, 36].

Изучаются и другие аспекты патогенеза ФМ, например, нарушения со стороны оси «кишечник—мозг». Известно, что эта ось поддерживает двустороннюю связь микробиома (через нервную систему кишечника) и головного мозга, обеспечивая нейро-иммунно-гуморальную регуляцию работы кишечника. Ранее показано, что изменения микробиома могут приводить к развитию таких заболеваний, как депрессия, аутизм и синдром раздраженного кишечника [37].

M. Clos-Garcia и соавт. обнаружили, что, с одной стороны, пациенты с ФМ имеют меньшее разнообразие кишечных бактерий, таких, например, как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus genera*, участвующих в метаболизме глутамата и образовании гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). С другой стороны, метаболомный анализ сыворотки показал измененные уровни глутамата, что свидетельствует о нарушении метаболизма глутамата, являющегося ключевым игроком в генезе болевых синдромов и тревожных расстройств [38].

В последнее время накапливается все больше данных о том, что боль при ФМ может быть обусловлена невропатией тонких волокон. Так, метаанализ, проведенный в 2018 г., включал 8 публикаций (n=222) и показал, что частота невропатии тонких волокон у пациентов с ФМ составляет в среднем 49% (95% ДИ: 38—60%), при этом частота, полученная методом кожной биопсии, составила 45% (95% ДИ: 32—59%), а методом конфокальной микроскопии роговицы — 59% (95% ДИ: 40—78%). Вероятно, значение невропатии тонких волокон недооценивается и требуются дальнейшие исследования с целью уточнения ее роли в патогенезе ФМ [39].

Таким образом, причина ФМ до конца неизвестна, в формировании боли и ассоциированных симптомов принимают участие различные патогенетические механизмы; это в реальной практике приводит к тому, что заболевание плохо диагностируется и трудно поддается курации.

Диагностика и клиническая картина

Диагностика ФМ — клиническая, не существует лабораторных исследований и методов, позволяющих объективно подтвердить наличие заболевания, в этом случае большое значение приобретают сбор жалоб, изучение анамнеза и клиническая оценка пациента. В то же время с учетом большого количества сопутствующих соматических и психических заболеваний диагностика представляет собой определенную сложность, что в конечном итоге выражается в позднем установлении диагноза [40].

Жалобы

Ведущей жалобой у пациентов с ФМ является хроническая боль, чаще диффузная, но она может быть и мультифокальной, и в этом случае с течением времени зоны болезненности могут мигрировать. По характеру боль глубинная, ноющая, иногда жгучая, стягивающая; она изнуряющая и монотонная, несмотря на колебания ее интенсивности в течение суток. Отмечается диссоциация между невысокой интенсивностью боли и ее субъективным переживанием пациентами. Боль может усиливаться при физической нагрузке и под влиянием эмоций, но также во время длительного отдыха и без физической активности. Часто в отсутствие верифицированного повреждения периферической нервной системы боль может сопровождаться сенсорными ощущениями в виде парестезий и дизестезий преимущественно в конечностях и описываться пациентами как невропатическая, например, такими словами, как жжение, онемение, покалывание, ползание мурашек и т.д. [41, 42].

Помимо боли пациентов нередко беспокоит утренняя скованность, ее длительность — от 45 мин до 4 ч, в течение дня она уменьшается. Пациенты часто жалуются на субъективное ощущение припухлости суставов, однако объективно наличие синовита не выявляется.

Порядка 80% пациентов испытывают чувство тяжелой усталости, которое может возникать сразу после пробуждения и нередко усиливается в середине дня. Сон при ФМ поверхностный, неглубокий, с частыми пробуждениями в середине ночи и невозможностью заснуть в дальнейшем. Даже при условии, что пациент спит полноценно 8—10 ч, он чувствует себя разбитым и неотдохнувшим, сон при ФМ принято называть термином «невосстановительный».

Жалобы на различные нарушения сна предъявляют около 90% пациентов с ФМ. Когнитивные нарушения

Таблица 1. **Дифференциальная диагностика фибромиалгии**
Table 1. **Differential diagnosis of FM**

Заболевание, которое следует исключить	Лабораторное исследование
Гипотиреоз	Тиреотропный гормон
Ревматическая полимиалгия	Скорость оседания эритроцитов
Системная красная волчанка	Антинуклеарные антитела
Болезнь Лайма	Титр антител к боррелиям
Ревматоидный артрит	Ревматоидный фактор

могут быть представлены в виде расстройства внимания и концентрации, трудностей в подборе слов при разговоре и объединяются единым термином «фибромиалгический туман» (от англ. fibro fog) [41, 42].

Данные анамнеза

Сбор анамнеза у пациентов с подозрением на ФМ может потребовать значительного количества времени, но в то же время крайне важен для установления диагноза. Нередко в анамнезе у родственников первого порядка выявляют наличие хронических болевых синдромов, например хронической боли в спине, «ревматизма» и т.д. [19]. У самих пациентов чаще всего отмечается длительный, начиная с детского и подросткового возраста, анамнез различных хронических болевых синдромов, таких как дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, мигрень и головная боль напряжения, синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит/«болезненный мочевой пузырь», эндометриоз, другие региональные болевые синдромы, чаще в спине и шее.

Пациенты с ФМ обращаются к врачам различных специальностей по поводу болевого синдрома и активно требуют проведения тех или иных вмешательств для купирования боли (в том числе хирургических, таких как операции на позвоночнике) [40]. При этом они не отвечают на терапию опиоидами, а проведенные хирургические манипуляции также оказываются неэффективными [40, 43].

Для пациентов с ФМ характерна общая гиперчувствительность к прикосновениям, резким запахам, яркому свету, шумам, различным вкусам, возможно развитие синдрома множественной химической гиперчувствительности [42].

Для ФМ характерна высокая психиатрическая коморбидность. В анамнезе у пациентов могут выявляться расстройства тревожно-депрессивного спектра: биполярное и большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное, паническое, посттравматическое стрессовое расстройство и социофобия. Нередко встречаются нарушения пищевого поведения: анорексия, булимия. Все эти состояния ухудшают течение и прогноз заболевания, отрицательно влияют на эффективность проводимой терапии. Вместе с тем данные состояния являются потенциально корригируемыми, и это должно учитываться при работе с пациентом [44].

Диагностика и дифференциальная диагностика фибромиалгии

Диагноз ФМ является диагнозом исключения, прежде всего необходимо убедиться в отсутствии соматических заболеваний, являющихся причиной распространенной боли. Развитие или усиление генерализованной боли и утомляемости могут быть вызваны ревматическими, эндокринными, онкологическими заболеваниями. Поэтому при осмотре пациента необходимо обращать внимание на «красные флаги»: поздний возраст дебюта заболевания (старше 60 лет), преимущественно суставную локализацию боли, измененную конфигурацию суставов, ограничение подвижности в них, профузное (в том числе ночное) потоотделение, увеличение или снижение массы тела, отеки, изменение тембра голоса, акромегалию, констипацию или диарею, нарушение мочеиспускания, повышение температуры тела, очаговую неврологическую симптоматику, усиление болей в покое [45].

В процессе дифференциальной диагностики необходимо исключать другие заболевания: гипотиреоз, ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку, болезнь Лайма, ревматоидный артрит. В то же время важно понимать, что пациент может страдать одним из этих заболеваний одновременно с ФМ **(табл. 1)** [46].

В процессе дифференциальной диагностики необходимо исключить нежелательные явления принимаемых лекарственных препаратов. Известно, что выраженный болевой синдром в мышцах наиболее часто может развиваться на фоне приема статинов, реже бисфосфонатов и опиоидов. При назначении статинов боль появляется в начале лечения и может сопровождаться повышением уровня креатининфосфокиназы. Умеренная или интенсивная боль в таких случаях нередко требует отмены препарата, после чего болевой синдром регрессирует в течение 1—2 мес [45].

Критерии диагноза фибромиалгии

В 1990 г. эксперты Американской ассоциации ревматологов впервые представили критерии диагностики ФМ, включавшие сочетание распространенной боли продолжительностью не менее 3 мес и болезненности при надавливании в 11 из 18 тендерных точек на теле [9]. Однако исследование точек в силу его сложности, субъективности и ненадежности не нашло широкого применения в рутинной клинической практике. В 2010 г. предложена новая диагностическая концепция, и исследование тендерных точек заменено на оценку индекса распространенности боли (Widespread Pain Index, WPI), при этом значение индекса может составлять от 0 до 19 по количеству «тендерных зон», при пальпации которых возникает дискомфорт или болезненность.

Помимо оценки распространенности боли предложено учитывать выраженность сопутствующих боли утомляемости, нарушений сна, когнитивной дисфункции, а также соматических симптомов, для чего разработана балльная шкала оценки тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS; градация шкалы от 0 до 12 баллов). Длительность наличия указанных симптомов должна составлять не менее 3 мес [10].

Поскольку оценка распространенной боли и сопутствующих симптомов требует детального опроса пациента врачом, а исследование зон болезненности является субъективным и зависит от навыков и умений специалиста, проведена модификация диагностических критериев с использованием опросника ФМ (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ), полностью заполняемого пациентом. Русскоязычная версия данного опросника на момент написания статьи недоступна, англоязычный вариант — в открытом доступе по ссылке [47]. Опросник оценивает число болезненных зон и степень выраженности соматических симптомов.

Изначально предполагалось, что для установления диагноза необходимо наличие распространенной боли как минимум в 7 из 19 зон, а степень тяжести сопутствующих симптомов должна составлять минимум 5 из 12 баллов. Однако в связи с тем, что данные критерии приводили к диагностическим ошибкам, в 2016 г. предложена дальнейшая их модификация: значение индекса распространенной боли должно соответствовать 4—6 болевым зонам, а тяжесть соматических симптомов должна быть равна 9 и более баллам. Кроме того, обязательно должна присутствовать распространенная (генерализованная) боль (наличие болевых зон минимум в 4 из 5 областей тела, за исключением лица и живота). Упразднены исключения, касающиеся других заболеваний/состояний, которые могут объяснить наличие боли. Согласно новой концепции, диагноз ФМ устанавливается вне зависимости от их наличия, но не исключает других клинически значимых заболеваний [11].

Скрининговая диагностика и оценка тяжести фибромиалгии с помощью опросников. Для скринингової диагностики предлагается опросник FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), состоящий из 6 простых вопросов, при этом 5 и более положительных ответов позволяют заподозрить ФМ. Несмотря на высокую чувствительность (90,5%) и специфичность (85,7%), опросник не является самостоятельным диагностическим инструментом [48, 49].

Для оценки степени ограничения функций может быть использован опросник тяжести ФМ (Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [9]. При этом заболевании также могут быть применены общепринятые опросники, направленные на выявление тревоги и депрессии (например, Гамильтона, Бека и другие), оценку утомляемости, различные опросники качества сна и жизни [45].

Лечение

С учетом многообразия патогенеза и большого количества сопутствующих соматических и психологических проявлений лечение ФМ является сложной задачей, требующей комплексного подхода с привлечением большого количества различных специалистов (неврологов, ревматологов, врачей ЛФК и физиотерапевтов, психотерапевтов и других). Прежде чем приступить к лечебным мероприятиям, необходимо выполнить многомерную оценку болевого синдрома, функциональных нарушений и психосоциальных факторов у конкретного больного.

Предлагаемые программы лечения обязательно должны включать нефармакологические методы воздействия. Выбор того или иного метода должен определяться предпочтениями больного и учитывать предшествующий опыт лечения. Кроме того, предлагается использовать пошаговый подход к терапии, на старте лечения следует использовать нелекарственные методы и только при их недостаточной эффективности переходить к фармакотерапии. Пациентов необходимо стимулировать к ведению своего обычного образа жизни, насколько это возможно [45, 50, 51].

Согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), в план лечения должны входить обучение пациента (групповые школы боли), психотерапия, когнитивно-поведенческая психотерапия. Основная задача использования этих методов — необходимость в убеждении пациента в отсутствии органической природы заболевания, формирование ожиданий от лечения и стратегий преодоления. В схему лечения должна быть также включена физическая нагрузка по индивидуально разработанной программе, могут использоваться иглорефлексотерапия, йога, гимнастика тай-чи, различные методики стресс-менеджмента **(табл. 2)** [50].

В последнее время активно изучается возможность включения диетического питания в комплексные программы лечения. В пилотных исследованиях показано, что использование низкокалорийной, безглютеновой и сырой вегетарианской диет приводит к улучшению качества сна, уменьшению интенсивности боли и выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у больных ФМ [52].

Фармакотерапия

Согласно большинству международных рекомендаций, медикаментозное лечение ФМ следует применять в качестве второго шага комплексной программы лечения в ситуации, когда нефармакологические методы не дают достаточного эффекта. При выборе препаратов следует учитывать возможность развития нежелательных явлений, особенно тех из них, которые способны ухудшить когнитивную дисфункцию и усилить утомляемость. Проводимую терапию необходимо регулярно оценивать и проводить ее коррекцию в случаях недостаточной эффективности или плохой переносимости [45, 50].

К основным классам препаратов, имеющих доказательства эффективности в лечении ФМ, относятся трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты (прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран и дулоксетин), слабые опиоиды (трамадол) и миорелаксанты [45, 50, 51]. Прегабалин, дулоксетин и милнаципран одобрены FDA для терапии этого заболевания в США [45].

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты, и прежде всего амитриптилин, хорошо изучены при хронической боли, показан их аналгетический эффект, не связанный с антидепрессивным действием. Известно, что амитриптилин вызывает относительно сбалансированное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина, но основной его метаболит, нортриптилин, ингибирует преимущественно обратный захват норадреналина, что способствует повышению его уровня в ЦНС с последующей активацией антиноцицептивных систем, дисфункция которых является одним из важных звеньев патогенеза ФМ [53].

Доказательная база по применению амитриптилина при ФМ включает 17 исследований и ряд метаанализов,

Таблица 2. **Рекомендации Европейской противоревматической лиги по нефармакологическому лечению фибромиалгии**
Table 2. **The European League Against Rheumatism recommendations of non-pharmacologic therapy of fibromyalgia**

Метод терапии	Уровень убедительности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Аэробная укрепляющая гимнастика	Ia	Сильный
Когнитивно-поведенческая психотерапия	Ia	Слабый
Многокомпонентная терапия	Ia	Слабый
Акупунктура и спа-терапия	Ia	Слабый
Медитативная двигательная гимнастика (йога, гимнастика тай-чи), терапия осознанностью (mindfulness)	Ia	Слабый

благодаря чему препарат относится к первой линии терапии в ряде международных рекомендаций. Амитриптилин статистически значимо по сравнению с плацебо уменьшает боль, усталость, нарушения сна и качества жизни, однако его влияние на депрессию при ФМ практически не изучалось [53, 54]. Рекомендуемая доза амитриптилина для лечения ФМ составляет 10—50 мг/сут [50].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Механизм действия препаратов этой группы сходен с таковым амитриптилина. При этом они не обладают значительным сродством к гистаминовым, мускариновым и альфа-адренорецепторам, что обеспечивает их большую безопасность по сравнению с трициклическими антидепрессантами. В отношении ФМ наиболее полно исследованы дулоксетин и милнаципран. Дулоксетин в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показал преимущество перед плацебо в купировании боли и уменьшении симптомов депрессии, однако не влиял на степень выраженности утомляемости и нарушений сна. Дулоксетин для лечения ФМ рекомендуют назначать в дозе 60 мг/сут [54, 55].

Эффективность препарата милнаципран (иксел) при ФМ исследована в 6 РКИ (4238 участников), во всех исследованиях осуществлялось титрование до целевой дозы Милнаципрана 100 или 200 мг/сут, оценивалась эффективность терапии продолжительностью от 8 до 24 нед. Милнаципран по сравнению с плацебо показал статистически значимо более высокую эффективность в отношении уменьшения интенсивности боли и снижения выраженности утомляемости, в меньшей степени препарат влиял на симптомы депрессии и нарушения сна. При ФМ эффективные дозы милнацпрана составляют 100—200 мг/сут [55, 56].

Следует помнить о необходимости медленной титрации антидепрессантов на старте терапии (например, с 25 мг/раз в сутки от 3—4 дней для милнаципрана).

Таким образом, по количеству пациентов в проведенных исследованиях милнаципран (иксел) — наиболее исследованный СИОЗСиН при фибромиалгии и относится к препаратам первой линии терапии согласно ряду авторитетных международных рекомендаций по лечению ФМ [45, 51, 52].

Следует также учитывать наличие коморбидности у пациентов с фибромиалгией, в частности — ожирения. До 25% пациентов с фибромиалгией и ожирением на милнаципране показывают значимое снижение веса (на 5% и более), в то время как минимум 16% пациентов на дулоксетине набирают вес. Убедительные данные по влиянию милнаципрана на вес были получены в исследовании с участием 2096 пациентов с ожирением (и фибромиалгией). Количество пациентов, снизивших вес, зависело от срока терапии — чем дольше была терапия, тем больше пациентов показали снижение веса: 13% через 3 мес, 20% через 6 мес, 25% через 12 мес. Степень влияние на вес милнаципрана зависела от веса пациента. Пациенты с большим индексом массы тела (BMI>30) худели сильнее (минус 1,5 кг в среднем на человека), чем пациенты с низким BMI (при BMI<25 снижение было на 0,33 кг). Дозировка 100 мг милнаципрана приводила к снижению веса в отдаленной перспективе сильнее, чем дозировка 200 мг [57, 58].

Антиконвульсанты

Среди антиконвульсантов наиболее изученными препаратами при ФМ являются габапентин и прегабалин. Последний входит во все международные рекомендации по лечению этого заболевания. Механизм действия прегабалина и габапентина обусловлен их способностью связываться с α2-дельта субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что в свою очередь препятствует выбросу болевых медиаторов (глутамата, кокальцигенина и субстанции Р). Габапентин при ФМ исследован только в одном РКИ и в дозе 1200—2400 мг/сут уменьшал интенсивность боли, одновременно восстанавливая нарушенный сон [59]. Прегабалин имеет большее количество доказательств эффективности при ФМ. Краткосрочные, длительностью от 4 до 12 нед, плацебо-контролируемые исследования показали уменьшение интенсивности боли и восстановление нарушенного сна на фоне лечения прегабалином. Длительное 6-месячное исследование прегабалина статистически значимо показало способность этого препарата купировать боль, уменьшать утомляемость, благоприятно влиять на сон и качество жизни. Однако в Кокрейновском обзоре исследований по применению антиконвульсантов при ФМ продемонстрированы более скромные результаты [59, 60].

Трамадол. Препарат обладает двойным механизмом действия, является слабым агонистом мю-опиоидных рецепторов со свойствами ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, что теоретически позволяло предполагать его высокую эффективность при ФМ, однако метаанализ 4 РКИ с участием 459 пациентов показал статистически незначимое уменьшение боли и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо [61].

Ряд международных рекомендаций по лечению ФМ предлагает использовать центральные миорелаксанты для уменьшения болезненного мышечного напряжения [45, 50, 51]. Метаанализ данных 5 РКИ мышечного релаксанта Циклобензаприна гидрохлорид, назначаемого на пери-

од от 2 до 24 нед, показал, что его применение приводило к улучшению качества сна и функционирования, а также к небольшому снижению интенсивности боли у пациентов с ФМ [62]. Многие из применяемых на сегодняшний день миорелаксантов оказывают седативное действие, а значит, могут ухудшать когнитивную дисфункцию и усиливать утомляемость у пациентов с ФМ. Подобных неблагоприятных свойств лишен толперизон (калмирекс), в недавнем плацебо-контролируемом сравнительном исследовании показано, что назначаемый в полной дозе 450 мг/сут толперизон, равно как и плацебо, в отличие от циклобензаприна гидрохлорида не влиял на способность управлять автомобилем, не вызывал сонливости и не ухудшал когнитивные функции [63].

Помимо перечисленных исследовали также ряд препаратов из других групп, например антипсихотик кветиапин, способный уменьшать интенсивность боли, симптомы депрессии и тревоги, нормализовать сон у пациентов с ФМ и большим депрессивным расстройством [64]. Антидепрессант тразодон (антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина), назначаемый в виде монотерапии или в комбинации с прегабалином, существенно улучшал качество и продолжительность сна, снижал выраженность тревожно-депрессивных симптомов, а также положительно влиял на качество жизни пациентов с ФМ [65]. В двух небольших РКИ получены данные об эффективности синтетических каннабиноидов при ФМ [66]. Ряд наблюдений и пилотных исследований дает основания предполагать, что тиамин (витамин B_1) и цианкобаламин (витамин B_{12}) способны уменьшать тяжесть симптомов у пациентов с ФМ [67].

Опубликованы данные РКИ, в которых проведена оценка эффективности комбинированной терапии. Наибольшая эффективность в купировании боли при хорошей переносимости показана для трех комбинаций: дулоксетин и прегабалин; мелатонин и амитриптилин; флуоксетин и амитриптилин [68].

К препаратам, не рекомендованным для фармакотерапии ФМ, относят сильные опиоиды, кортикостероиды, гормон роста, ингибиторы моноаминоксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в силу отсутствия доказательств эффективности и/или наличия высокого риска развития нежелательных явлений [45].

Заключение

Достижения последних десятилетий привнесли определенный прогресс в понимание причин и природы фибромиалгии, позволили сформировать целостное представление о заболевании, в основе которого лежит дисфункция центральных отделов соматосенсорного анализатора. Фибромиалгия — это не только генерализованная мышечная боль, но и целый спектр ассоциированных с ней симптомов, таких как депрессия, утомляемость, нарушения сна, когнитивная дисфункция, базирующихся, по-видимому, на общности патогенетических механизмов; тяжесть этих симптомов в немалой степени определяется поведенческими, социальными и психологическими факторами. Разработка новых, более простых критериев диагностики фибромиалгии является важным шагом к облегчению страданий этих больных. Несмотря на появление новых, более современных средств фармакотерапии, многообразие симптомов фибромиалгии требует междисциплинарных подходов к терапии с применением одновременно фармакологического и нефармакологического воздействия. Реализовать эти подходы на уровне первичного звена здравоохранения — сложная задача, ее решение возможно в рамках специализированных клиник боли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Current Pain and Headache Reports*. 2004;8(5):369-378. https://doi.org/10.1007/s11916-996-0010-6
2. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis and Rheumatology*. 1976;19(suppl):1081-1089.
3. Smythe HA. Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes. In: *Arthritis and Allied Conditions*. Edn 8. Edited by McCarty DJ. Philadelphia: Lea and Febiger; 1972.
4. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H: Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with «fibrositis syndrome» and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*. 1975;37(4):341-351. https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00008
5. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 1977;28(1):928-931.
6. Yunus MB. Primary fibromyalgia syndrome: current concepts. *Comprehensive Therapy*. 1984;10(8):21-28.
7. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(6):846-850.
8. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *The Journal of Rheumatology*. 1991; 18(5):728-733.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*. 1990;33(2): 160-172. https://doi.org/10.1002/art.1780330203
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(6):1113-1122. https://doi.org/10.3899/jrheum.100594
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 46(3):319-329. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
12. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1219. https://doi.org/10.3390/jcm9041219
13. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019;37 (suppl 116) (1):90-97.
14. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*. 2013;17(8):356. https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5
15. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology*. 2007;21(3):403-425. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.003

16. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(2):568-575. https://doi.org/10.1002/art.38905
17. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *The Journal of Rheumatology*. 1995;22(1):151-156.
18. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38(1):19-28. https://doi.org/10.1002/art.1780380104
19. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(3):944-952. https://doi.org/10.1002/art.20042
20. Knight T, Schaefer C, Chandran A, Zlateva G, Winkelmann A, Perrot S. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR.* 2013; 5:171-180. https://doi.org/10.2147/CEOR.S41111
21. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(8):1453-1460. https://doi.org/10.1093/rheumatology/key112
22. Baraliakos X, Regel A, Kiltz U, Menne HJ, Dybowski F, Igelmann M, Kalthoff L, Krause D, Saracbasi-Zender E, Schmitz-Bortz E, Braun J. Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(9):1541-1547. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex318
23. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384
24. Aaron LA, Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology.* 2003;17(4):563-574. https://doi.org/10.1016/s1521-6942(03)00033-0
25. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2008;37(6):339-352. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003
26. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine.* 2009;122(12 suppl):22-30. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008
27. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(5):1333-1343. https://doi.org/10.1002/art.10225
28. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(1):104-109.
29. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1992;35(5):550-556. https://doi.org/10.1002/art.1780350509
30. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 1994;37(11):1583-1592. https://doi.org/10.1002/art.1780371105
31. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010; 1193:84-90. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05344.x
32. Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. *Advances in Psychosomatic Medicine.* 2015; 34:61-77. https://doi.org/10.1159/000369085
33. Casale R, Sarzi-Puttini P, Botto R, Alciati A, Batticciotto A, Marotto D, Torta R. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2019;(37 suppl):116(1):105-113.
34. Hjemdal O, Friborg O, Stiles TC. Resilience is a good predictor of hopelessness even after accounting for stressful life events, mood and personality (NEO-PI-R). *Scandinavian Journal of Psychology*. 2012;53(2):174-180. https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2011.00928.x
35. Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2005; 1:255-291. https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948
36. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitt B. Fibromyalgia. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2015; 1:15022. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22
37. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews. Microbiology*. 2012;10(11):735-742. https://doi.org/10.1038/nrmicro2876
38. Clos-Garcia M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, Cabrera D, Royo F, Valero A, Errazquin N, Vega MCG, Govillard L, Tackett MR, Tejada G, Gónzalez E, Anguita J, Bujanda L, Orcasitas AMC, Aransay AM, Maíz O, López de Munain A, Falcón-Pérez JM. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*. 2019;46:499-511. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031
39. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, Malik RA, Alam U. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 48(5):933-940. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003
40. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 1997; 40(9):1560-1570. https://doi.org/10.1002/art.1780400904
41. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *American Journal of Medicine.* 2009;122(12 suppl):14-21. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.007
42. Russell IJ, Bieber CS. Myofascial pain and fibromyalgia syndrome. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Melzack and Wall's textbook of pain*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.
43. Brummett CM, Janda AM, Schueller CM, Tsodikov A, Morris M, Williams DA, Clauw DJ. Survey criteria for fibromyalgia independently predict increased postoperative opioid consumption after lower-extremity joint arthroplasty: a prospective, observational cohort study. *Anesthesiology*. 2013;119(6): 1434-1443. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a8eb1f
44. Arnold LM. Management of psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Current Psychiatry Reports*. 2006;8(3):241-245. https://doi.org/10.1007/s11920-006-0030-2
45. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127(1):47-56. https://doi.org/10.20452/pamw.3877
46. Хоппенфелд Д.Д. *Диагностика и лечение боли.* Пер. с англ. Под ред. Давыдова О.С. М.: МЕДпресс-информ; 2019.
Hoppenfeld DD. *Diagnostika i lechenie boli*. Per. s angl. Pod red. Davydova O.S. M.: MEDpress-inform; 2019.
47. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Winkelmann A, Wolfe F. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PloS One*. 2012;7(5): e37504. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037504
48. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J; Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain*. 2010;150(2):250-256. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.034
49. Данилов А.Б. Диагностика и лечение фибромиалгии. *Лечащий врач*. 2012;5. Ссылка активна на 20.06.20.
Danilov AB. Diagnostika i lechenie fibromialgii. *Lechashchij vrach*. 2012;5. Accessed June 20, 2020. https://www.lvrach.ru/2012/05/15435422
50. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(2):318-328. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724

51. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Research and Management*. 2013;18(3):119-126.
https://doi.org/10.1155/2013/918216

52. Silva AR, Bernardo A, Costa J, Cardoso A, Santos P, de Mesquita MF, Vaz Patto J, Moreira P, Silva ML, Padrão P. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Annals of Medicine*. 2019;51(sup 1):2-14.
https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1564360

53. Lawson K. A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5(2):24.
https://doi.org/10.3390/biomedicines5020024

54. de Farias ÁD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Advances in Rheumatology (London, England)*. 2020;60(1):35.
https://doi.org/10.1186/s42358-020-00137-5

55. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2(2):CD010292.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2

56. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(10):CD008244.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD008244.pub3

57. Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, Shoemaker S, Duena. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):341-349.
https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02635.x

58. Arnold LM, Palmer RH, Hufford MR, Chen W. Effect of milnacipran on body weight in patients with fibromyalgia. *Int J Gen Med*. 2012; 5:879-887. Epub 2012 Oct 18.
https://doi.org/10.2147/IJGM.S36444

59. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;10(10):CD010782.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD010782.pub2

60. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, Whalen E, Semel D, Pauer L, Knapp L. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(8):1397-1409.
https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1450743

61. da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, da Silva Vieira AG, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74(3):e13455.
https://doi.org/10.1111/ijcp.13455

62. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;51(1):9-13.
https://doi.org/10.1002/art.20076

63. Caron J, Kaye R, Wessel T, Halseth A, Kay G. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020;45(4):774-782.
https://doi.org/10.1111/jcpt.13165

64. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(6):CD011804.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD011804.pub2

65. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12:95.
https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-95

66. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-1954.
https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001293

67. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*. 2016;20(4):25.
https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x

68. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2018;2(2):CD010585.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD010585.pub2

Поступила 15.07.2020
Received 15.07.2020
Принята к печати 28.07.2020
Accepted 28.07.2020