

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO

Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės
chirurgijos klinika

Agnė Gudauskaitė, VI kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Įrodymais pagrįstas fibromialgijos gydymas

Evidence-Based Treatment of Fibromyalgia

Darbo vadovas

Doc. dr. Dalia Miltinienė

Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Irena Butrimienė

Vilnius, 2026

agne.gudauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	5
DARBE PATEIKTŲ PAVEIKSLŲ IR LENTELIŲ SĄRAŠAS	6
ĮVADAS	7
LITERATŪROS APŽVALGA	9
I. EULAR 2016 METŲ GYDYMO REKOMENDACIJOS	9
1. REKOMENDACIJŲ SUDARYMO METODAI.....	9
2. REKOMENDACIJŲ REZULTATAI	12
II. KITŲ PASAULYJE NAUDOJAMŲ GAIRIŲ PALYGINIMAS SU EULAR GAIRĖMIS	17
III. PUBMED DUOMENŲ BAZĖS STUDIJŲ ANALIZĖ	19
1. FARMAKOLOGINIS FIBROMIALGIJOS GYDYMAS	20
2. NEFARMAKOLOGINĖS GYDYMO PRIEMONĖS	21
3. PUB MED DUOMENŲ BAZĖS ANALIZĖS IŠVADOS	30
IV. COCHRANE SISTEMINIŲ APŽVALGŲ DUOMENŲ BAZĖS REZULTATAI.....	35
1. FARMAKOLOGINIŲ PRIEMONIŲ TAIKYMAS FIBROMIALGIJOS GYDYME	36
2. NEFARMAKOLOGINIŲ PRIEMONIŲ TAIKYMAS FIBROMIALGIJOS GYDYME	42
3. COCHRANE DUOMENŲ BAZĖS APŽVALGOS IŠVADOS	46
V. NAUJAS VAISTAS FIBROMIALGIJOS GYDYMUI - CIKLOBENZAPRINO HIDROCHLORIDO SUBLINGUALIOS TABLETĖS.....	48
LITERATŪRINĖS ANALIZĖS REZULTATAI IR IŠVADOS	50
LITERATŪROS SĄRAŠAS	52

SANTRUMPOS

PĮT – priėmimo ir įsipareigojimo terapija

KET – kognityvinė elgesio terapija

EULAR – Europos reumatologijos asociacijų aljansas (*angl. European Alliance of Associations for Rheumatology*)

FDA – Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (*angl. Food and Drug Administration*)

FIQ – Fibromialgijos poveikio klausimynas (*angl. Fibromyalgia Impact Questionnaire*)

GRADE - rekomendacijų ir įrodymų vertinimo sistema (*angl. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HAS – Prancūzijos Aukščiausioji sveikatos institucija (*pranc. Haute Autorite de Sante*)

IMT – išmatų mikrobiotos transplantacija

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

rTMS – kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (*angl. repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*)

SNRI – serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

tACS – transkranialinė kintamosios srovės stimuliacija (*angl. transcranial Alternating Current Stimulation*)

tDCS – transkranialinė tiesioginės srovės stimuliacija (*angl. transcranial Direct Current Stimulation*)

TENS – transkutaninė nervo stimuliacija elektra terapija (*angl. Transcutaneous Electrical Nervus Stimulation*)

SANTRAUKA

Įvadas. Fibromialgija – lėtinis skausmo sindromas, dažnai lydimas nuovargio, miego sutrikimų ir emocinių simptomų, reikšmingai bloginantis kasdienį funkcionavimą (1,2). Gydytas išlieka sudėtingas dėl heterogeniškos klinikinės išraiškos ir nevienodo atsako į intervencijas (1–3).

Tikslas. Apibendrinti įrodymais pagrįstas fibromialgijos gydymo strategijas, remiantis Europos reumatologijos asociacijų aljanso (*EULAR*) rekomendacijomis, PubMed literatūros analize ir Cochrane apžvalgomis bei įvertinti Prancūzijos Aukščiausiosios sveikatos institucijos (*HAS*) išleistas naujausias gydymo gaires ir naujo medikamento – ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinių tablečių (*Tonmya*) - reikšmę klinikinėje praktikoje (3–15).

Metodai. Buvo išanalizuotos *EULAR* rekomendacijos (3), atrinkta aktuali mokslinė literatūra PubMed duomenų bazėje (2,16–28,28–103), apibendrinti Cochrane sisteminių apžvalgų duomenys apie farmakologines ir nefarmakologines intervencijas (4–13). Taip pat įtrauktos *HAS* suaugusiųjų fibromialgijos diagnostikos ir gydymo gairės (14) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (*FDA*) patvirtintų ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinių tablečių aprašytas efektyvumas (15).

Rezultatai. *EULAR* rekomendacijose pagrindinėmis gydymo priemonėmis laikomos nefarmakologinės intervencijos, ypač fizinis aktyvumas, o vaistai siūlomi taikyti individualiai, orientuojantis į dominuojančius simptomus (3). Cochrane ir naujesnių metaanalizių duomenys rodo, kad duloksetinas, pregabalinas ir milnacipranas gali padėti daliai pacientų, tačiau vidutinis poveikis dažniausiai nedidelis, o tolerancija riboja ilgalaikį vaisto vartojimą (4–11,16–21). Kombinuota farmakoterapija šiuo metu neturi pakankamai patikimos įrodymų bazės taikymui kasdienėje praktikoje (102). *HAS* gairės labiau akcentuoja paciento gydymo koordinavimą ir praktinį rekomendacijų įgyvendinimą pirminėje sveikatos priežiūroje (14). 2025 m. *FDA* patvirtintos ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinės tabletės suteikia naują farmakologinio gydymo galimybę fibromialgijos ligos valdyme (15).

Išvados. Fibromialgijos valdymo pagrindas – ilgalaikės nefarmakologinės intervencijos (fizinis aktyvumas, psichologinė pagalba, edukacija), o farmakoterapija turėtų būti taikoma individualiai ir kaip papildoma gydymo priemonė (1–11,16–21). Naujos *HAS* gairės ir ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinių tablečių patvirtinimas išryškina poreikį atnaujinti praktines gydymo strategijas ir aiškiau apibrėžti paciento gydymo kelią bei simptomais pagrįstą individualizavimą (14,15).

Raktažodžiai. Fibromialgija, *EULAR*, PubMed, Cochrane, *HAS*, *Tonmya*.

SUMMARY

Introduction. Fibromyalgia is a chronic pain syndrome frequently accompanied by fatigue, sleep disturbance, cognitive complaints, and psychological distress, resulting in substantial impairment in daily functioning and quality of life (1,2).

Aim. To summarize evidence-based management strategies for fibromyalgia using European Alliance of Associations for Rheumatology (*EULAR*) recommendations, a PubMed-based literature review, and Cochrane evidence syntheses. Also, to outline the clinical relevance of the 2025 French National Authority for Health (*HAS*) guideline and the newly Food and Drug Administration (*FDA*) approved cyclobenzaprine hydrochloride sublingual tablets (*Tonmya*) (3–15).

Methods. *EULAR* recommendations were reviewed (3). A structured narrative synthesis of recent evidence indexed in PubMed was performed, focusing on adult fibromyalgia management (2,16–28,28–103). Key findings from Cochrane Review on pharmacological and non-pharmacological interventions were summarized (4–13). The 2025 *HAS* guideline was incorporated (14), and information on *FDA* approval of cyclobenzaprine hydrochloride sublingual tablets was included (15).

Results. *EULAR* places non-pharmacological interventions – especially graded, regular physical activity-at the core of management, recommending pharmacotherapy only as and individualized adjunct based on symptom profile (3). Cochrane and contemporary meta-analytic evidence suggests that duloxetine, pregabalin, and milnacipran may benefit a subset of patients, yet average effects are modest and tolerability can limit long-term use (4–11,16–21). Combination pharmacotherapy lacks robust evidence for routine implementation (102). The *HAS* guideline emphasizes practical care pathways, patient education, and treatment coordination within routine clinical settings (14). In 2025, the *FDA* approved cyclobenzaprine hydrochloride sublingual tablets for adult fibromyalgia, marking a notable new pharmacological option (15).

Conclusions. The most consistent evidence supports a multimodal, individualized approach centered on non-pharmacological strategies (exercise, education, and psychological interventions), with medications used selectively as add-on therapy (1–11,16–21). The *HAS* 2025 recommendations and the *FDA* approval of cyclobenzaprine hydrochloride sublingual tablets highlight ongoing evolution in fibromyalgia care and the need for updated, pathway-oriented implementation in clinical practice (14,15).

Key words. Fibromyalgia, *EULAR*, PubMed, Cochrane, *HAS*, *Tonmya*.

DARBE PATEIKTŲ PAVEIKSLŲ IR LENTELIŲ SĄRAŠAS

<i>lentelė 1. EULAR gairių gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas</i>	<i>15</i>
<i>paveikslas 1. Tyrimų identifikavimas naudojant PubMed duomenų bazę.....</i>	<i>19</i>
<i>lentelė 2. PubMed duomenų bazės studijų gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas.....</i>	<i>34</i>
<i>paveikslas 2. Tyrimų identifikavimas naudojant Cochrane sisteminių apžvalgų duomenų bazę duomenų</i>	<i>35</i>
<i>lentelė 3. Cochrane duomenų bazės studijų gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas.....</i>	<i>48</i>

IVADAS

Fibromialgija yra paplitęs lėtinis, išplitusiu skausmu pasireiškiantis sindromas, kuris dažniausiai yra lydimas nuovargio, miego, pažintinių gebėjimų sutrikimų bei emocinės įtampos. Šių simptomų visuma lemia reikšmingą kasdienės veiklos apribojimą ir blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, o klinikinėje praktikoje dažnai išlieka diagnostinių ir gydymo sprendimų neaiškumas. Dėl heterogeniškos klinikinės išraiškos ir nevienodo atsako į intervencijas, fibromialgijos valdymas reikalauja ne vieno individualiai pritaikyto, daugiakomponenčio ligos valdymo būdo, apimančio paciento edukaciją apie ligą, fizinį aktyvumą, psichologinę pagalbą ir prireikus – minimalią farmakoterapiją (1–3).

Per pastaruosius dešimtmečius fibromialgijos gairės keitėsi, siekiant jas pagrįsti kokybiškais įrodymais. EULAR (*ang. European Alliance of Associations for Rheumatology*) atnaujintos rekomendacijos parengtos sistemiškai analizuojant mokslinius tyrimus ir pabrėžia, kad gydymo pagrindas yra nefarmakologinės priemonės, ypač reguliarus, palaipsniui didinamas fizinis aktyvumas, o vaistai svarstomi tik tuomet, kai nepakanka nemedikamentinių intervencijų sukeliama efekto ar kuomet dominuoja konkretūs simptomai kaip pvz.: stiprus skausmas, miego sutrikimai, depresijos ar nerimo epizodai (3). Šių rekomendacijų esmė atitinka šiuolaikinę fibromialgijos sampratą: didžiausia klinikinė nauda dažniausiai pasiekama ne didinant vaistų dozes, o gerinant paciento fizinę bei psichologinę sveikatą, keičiant įpročius (1–3).

Farmakologinis fibromialgijos gydymas išlieka diskusijų objektu dėl riboto ir nevienodo efekto pacientams. Naujesnės sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rodo, kad dažniausiai klinikinėje praktikoje aptariami vaistai, t.y. amitriptilinas, duloksetinas, pregabalinas, milnacipranas, gali sumažinti skausmą ir pagerinti dalį simptomų, tačiau vidutinis poveikis dažniausiai yra nedidelis, o gydymą stabdo nepageidaujami reiškiniai ir individualus poveikis pacientams (16–21). Be to, daliai vaistų trūksta įrodymų arba jie yra nevienodi: pavyzdžiui milnaciprano analgezinis poveikis kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose vertinamas atsargiai, nes ne visada pranoksta placebo poveikį (19).

Kombinuotos farmakoterapijos tyrimai taip pat kol kas neleidžia priimti patikimų, praktikoje taikomų rekomendacijų – derinių nauda dažniausiai minimali, o įrodymų patikimumas žemas (102).

Nefarmakologinės intervencijos fibromialgijoje turi plačiausią ir nuosekliausią įrodymų bazę. Įvairios fizinio aktyvumo formos (aerobiniai pratimai, jėgos ir mišrios programos, vandens terapija) gali pagerinti funkciją, sumažinti simptomų naštą ir yra laikomos kertiniu ilgalaikio ligos valdymo aspektu (13,58,76,77,89,91,92). Psichologinės intervencijos, ypač kognityvinė elgesio terapija (KET), taip pat reikšmingai prisideda prie simptomų kontrolės, mažina su skausmu susijusį stresą ir gerina paciento

kasdienę funkciją – dalis tyrimų rodo ir neurobiologinius pokyčius, susijusius su skausmo jautimu (25–28,104). Šalia tradicinių metodų aktyviai tiriamos naujos kryptys: priėmimo ir įsipareigojimo terapija, skaitmeninės programos, neuromoduliacinės technologijos (*ang. tDCS, rTMS, neurofeedback*), nuotolinė rehabilitacija ir kitos kompleksinės priemonės, tačiau jų vieta praktikoje dažniau apibrėžiama kaip papildoma arba skirta atrinktoms pacientų grupėms (29–47,62,79).

Šiame darbe fibromialgijos valdymas analizuojamas, remiantis keliomis, tarpusavyje susijusiomis, šaltinių bazėmis. Pirma, aptariamos EULAR rekomendacijos kaip Europoje pripažintas, įrodymais pagrįstas klinikinės praktikos pagrindas (3). Antra, atliekama PubMed duomenų bazės literatūros analizė, orientuota į 2017 m. ir vėlesnius darbus, siekiant apibendrinti naujausius farmakologinius ir nefarmakologinius gydymo krypties pokyčius (2,16–28,28–103). Trečia, apžvelgiami Cochrane sisteminių apžvalgų duomenys, kurie leidžia struktūrizuoti įvertinti dažniausiai taikomų priemonių veiksmingumą bei saugumą ir atskirti metodus, kurių nauda neįrodyta (4–11,13,18,102). Taip pat pristatomos Prancūzijos HAS (*pranc. Haute Autorite de Sante*) suaugusiųjų fibromialgijos diagnostikos ir terapinės strategijos gairės, kurios labiau orientuotos į sveikatos priežiūros organizavimą, paciento kelią ir gydymo koordinavimą pirminėje grandyje – jos patvirtintos 2025 m. birželio 19 d. ir paskelbtos 2025m. liepos 10 d. (14). Galiausiai, darbe aptariamas naujas farmakologinio gydymo etapas – FDA patvirtintas vaistas Tonmya (ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinės tabletės) fibromialgijai gydyti suaugusiems (2025 m. rugpjūčio 15 d.) (15).

Šio darbo aktualumas susijęs su fibromialgijos paplitimu ir didele simptomų našta, ribotu daugelio vaistų efektyvumu, augančia nefarmakologinių ir kompleksinių intervencijų reikšme, naujai atnaujintomis nacionalinėmis gairėmis - HAS ir naujo medikamento registracija, kurie kartu keičia klinikinius sprendimus ir skatina kritiškai atsižvelgti, koks gydymo būdas yra labiausiai pagrįstas (3,14,15).

LITERATŪROS APŽVALGA

I. EULAR 2016 METŲ GYDYMO REKOMENDACIJOS

EULAR rekomendacijos dėl fibromialgijos gydymo, kurios buvo pateiktos 2005 metais, turėjo informacijos trūkumų bei buvo paremtos ribotu aukštos kokybės mokslinių tyrimų skaičiumi. Dalis tuo metu analizuotų tyrimų pasižymėjo metodologiniais trūkumais, todėl jų rezultatai ne visada leido pateikti aiškias ir stipriais įrodymais pagrįstas kliniškes rekomendacijas. 2005 m. gairėse buvo pabrėžta, kad fibromialgijos gydymas turėtų būti kompleksinis ir orientuotas į pagrindinius simptomų – skausmo, miego sutrikimų, nuovargio bei psichologinių sunkumų – mažinimą. Jose rekomenduota derinti nefarmakologines priemones, tokias kaip pacientų edukacija, fizinis aktyvumas ar psichologinė pagalba, su farmakologiniu gydymu, jei jo reikia simptomų slopinimui. Dėl šių priežasčių buvo rekomenduota gaires peržiūrėti ir koreguoti jau po ketverių metų (2009 m.), siekiant jas papildyti naujais mokslinių tyrimų duomenimis. Vis dėlto, reikšmingesnė rekomendacijų peržiūra buvo atlikta tik 2016 metais, kai atsirado daugiau mokslinių tyrimų, metaanalizių ir sisteminių apžvalgų apie fibromialgijos gydymo galimybes.

Atsižvelgiant į pirmąsias rekomendacijas, 2016 metais jose buvo pateiktas papildymas farmakologiniais ir nefarmakologiniais intervenciniais tyrimais bei atliktos dažniausiai taikomų fibromialgijos gydymo būdų sisteminės apžvalgos. Remiantis jų rezultatais buvo siekiama suformuluoti aiškesnes ir klinikinėje praktikoje pritaikomas rekomendacijas.

Atnaujintose EULAR gairėse pabrėžiama individualizuoto ir kompleksinio gydymo svarba, atsižvelgiant į paciento simptomus ir poreikius. Jose akcentuojama, kad pirmiausia turėtų būti taikomi nefarmakologiniai gydymo metodai, ypač pacientų edukacija ir fizinio aktyvumo didinimas. Atsižvelgiant į naujai atliktas sistemas apžvalgas bei jų kokybę, pristatytos įrodymais parįstos rekomendacijos dėl atskirų farmakologinių medikamentų vartojimo bei jų efekto, taip pat nefarmakologinių metodų ir jų pritaikymo bei derinimo fibromialgijos gydyme (3).

1. REKOMENDACIJŲ SUDARYMO METODAI

Multidisciplininės komandos susirinkimai

Pirmuoju etapu buvo suformuota tarptautinė ekspertų komanda, kurią sudarė 18 narių iš 12 skirtingų Europos šalių: gydytojai reumatologai, vidaus ligų, skausmo medicinos, darbo medicinos bei

epidemiologai. Taip pat šią komandą sudarė ir neklinikinių sričių tyrėjai – pacientų atstovai, genetikai, sveikatos priežiūros atstovai – slaugytojai. Tokia komanda, apimanti įvairias sritis, užtikrino, kad rekomendacijos būtų parengtos atsižvelgiant į skirtingų profesinių ir regioninių kontekstų poreikius bei praktines žinias (3).

Tinkamumas, paieškos strategija ir kokybės vertinimas

Daugiausiai dėmesio buvo skirta sisteminiams apžvalgoms (su arba be metaanalizių), susijusių su fibromialgijos gydymu. Siekiant išvengti rezultatų neatitikimų, buvo neįtraukti tyrimai, kuriuose pacientai sirgo lėtiniu nuovargio sindromu ar mialginiu encefalomyelitu.

Pirminiai vertinimo kriterijai buvo:

- Skausmo intensyvumo pokyčiai, naudojant vizualinę analoginę skalę (*eng. Visual Analog Scale*)
- Gyvenimo kokybės ir simptomų poveikio analizė, remiantis fibromialgijos poveikio klausimynu (*eng. FIQ-Fibromyalgia Impact Questionnaire*)(3)

Įrodymų vertinimas

Atsižvelgiant į pirmines gaires, vienas iš svarbiausių aspektų išliko skausmas, tačiau buvo įtraukta ir nuovargis, miegas, kasdieninės veiklos sumažėjimas. Komitetas, atlikdamas vertinimą atsižvelgė į šiuos aspektus – tyrimų skaičių, pacientų skaičių, vertinti rezultatai, apžvalgų kokybė bei į jas įtraukti tyrimai, efektyvumo dydis, išlaidos bei nepageidaujami reiškiniai. Rekomendacijų vertinimui, rengimui ir tobulinimui buvo naudotas *eng. Grading of Recommendations Assessment Development* metodas. Tai yra 4 balų skalė, suskirstyta į – labai už, silpnai už, silpnai prieš, stipriai prieš arba rekomendacija naudoti tik moksliniams tyrimams. Rekomendacijos stiprumas buvo grindžiamas sąsaja tarp pageidaujamo ir nepageidaujamo poveikio, poveikio dydžio patikimumo ir išteklių naudojimo. Stipri rekomendacija pagrindžiama tuo, kad visi arba beveik visi komiteto nariai pasinaudotų ja, o silpna rekomendacija – dauguma žmonių nepatvirtina ir nesinaudotų šia gydymo rekomendacija (3).

Dvi grupės svarstė pagrįstumą dėl farmakologinių ir nefarmakologinių gydymo būdų bei pateikė rekomendacijas.

Komandos susitikimo metu, pateikus įrodančius duomenis bei preliminarą rekomendaciją, buvo priimamas galutinis sprendimas. Šių naujų nuostatų sudarymo metu buvo atsižvelgta ne tik į gydymo efektyvumą bei veiksmingumą, bet ir į saugumą. Tai buvo atlikta balsavimo principu – 0 (nesaugu) iki 10 (užtikrintas saugumas). Jei bent 7 komiteto asmenys patvirtindavo saugumą, ši rekomendacija

būdavo pripažinta kaip saugia. Tais atvejais, kai mokslinių tyrimų duomenys buvo riboti arba prieštaringi, buvo pasirinktas struktūrizuotas ekspertinis vertinimo metodas – Delphi metodika (3).

Rekomendacijų formavimas pagal įrodymų stiprumą

Iš viso buvo atrinkti 107 klinikiniai tyrimai, iš jų:

- 44 klinikiniuose tyrimuose buvo aprašomi farmakologiniai gydymo metodai (pvz.: Gydymas antidepresantais, analgetikais)
- 63 klinikiniuose tyrimuose buvo analizuojami nefarmakologiniai gydymo būdai (pvz.: fizinis aktyvumas, psichoterapija)
- Kituose tyrimuose buvo aptariami rečiau naudojami gydymo metodai, kaip dietiniai papildai arba alternatyvios terapijos.

Kadangi dauguma tyrimų buvo mažos apimties arba turėjo metodologinių trūkumų, jie buvo formuluojami, kaip silpnesnio lygio rekomendacijos, nurodant sąlygas, kuriomis jas galima taikyti praktikoje (3).

Konsensuso siekimas esant ribotiems duomenims

Kai sisteminės literatūros analizėje trūko įrodymų, rekomendacijos buvo formuluojamos pasitelkiant ekspertinį susitarimą – Delphi metodikos pagalbą. Ekspertai atsakydavo į anoniminius klausimynus, kuriuos išanalizavus buvo pasiekiamas bendras sutarimas dėl gydymo gairių. Taip buvo išsaugotas mokslinis objektyvumas net ir tuo atveju, kai trūko empirinių duomenų pagrįstumui (3).

Galutinių rekomendacijų publikavimas

Parengtos rekomendacijos buvo paskelbtos žurnale *Annals of the Rheumatic Diseases*, kuris užtikrina rekomendacijų sklaidą tarp klinikinių sričių specialistų bei akademinės bendruomenės visame pasaulyje (3).

2. REKOMENDACIJŲ REZULTATAI

Buvo atlikta išsami literatūros analizė, iš pradžių buvo atrinkta beveik 3000 publikacijų, tačiau galutiniam vertinimui buvo priimtos 107 sisteminės apžvalgos. Šiose publikacijose pateikti tiek medikamentiniai gydymo būdai, tiek nefarmakologinės bei alternatyvios priemonės fibromialgijai gydyti. Tyrimai parodė, kad naudojant daugumą metodų, stebimas tik nedidelis ar vidutinis simptomų pagerėjimas, nepaisant to kai kurie gydymo metodai buvo efektyvesni už kitus.

Amitriptilinas (triciklis antidepresantas) buvo veiksmingas mažinant skausmą, gerinant miego kokybę ir nuovargį, tačiau tik nedaugeliui pacientų. Poveikis dažniausiai buvo efektyvus pirmomis savaitėmis, vėliau jo veiksmingumas mažėjo. Didesnės dozės nepadidino efektyvumo ligos simptomų valdyme, todėl šis vaistas nėra rekomenduojamas kaip pirmo pasirinkimo gydymas.

Pregabalinas, priklausantis antiepilepsinių vaistų grupei, buvo vienas iš dažniausiai pasirinktų vaistų, ieškant efektyvaus fibromialgijos simptomų gydymo būdo. Tyrimuose teigiama, kad jis sumažino skausmą bei minimaliai pagerino miego kokybę, tačiau nuovargiui bei kasdienei veiklai įtakos neturėjo.

Gabapentino tyrimų buvo atlikta nedaug, bet viename jų buvo aprašytas teigiamas poveikis skausmui bei miegui, todėl yra numatomi tolimesni išsamūs tyrimai su šiuo preparatu.

Raumenis atpalaiduojantis vaistas – **ciklobenzaprinas** – tyrimuose pateikiamas, kaip mažą efektyvumą turintis preparatas. Tirtieji teigė, kad labiausiai pastebėjo miego kokybės pagerėjimą, tačiau įtakos skausmo sumažėjimui nepajautė. Be to, net 85 proc. pacientų patyrė šalutinius reiškinius, o dalis dėl šio aspekto net atsisakė gydymo, todėl šis vaistas nėra rekomenduojamas kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas.

Augimo hormonų terapijos taikymas fibromialgijos gydymui buvo patvirtintas, kaip neveiksmingas ir nesaugus gydymo būdas. Nors kai kuriuose tyrimuose skausmas sumažėjo, tačiau reikšmingo poveikio nenustatyta. Be to, tirtiesiems pasireiškė komplikacijos tokios kaip miego apnėja ar riešo kanalo sindromas, kas patvirtina, jog šis gydymo būdas yra labiau nesaugus nei naudingas.

Atliktuose tyrimuose su **monoaminooksidazės inhibitoriais** buvo teigiama, kad jie turi tik vidutinį poveikį skausmo mažinimui ir neveikia nuovargio bei miego sutrikimų. Be to, jie gali sukelti pavojingas sąveikas su kitais vaistais, todėl jų naudojimas laikomas rizikingu ir nepatikimu.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo taip pat nustatyti, kaip neveiksmingi šios ligos simptomų valdymui. Tyrimuose nestebėta jokio pagerėjimo, todėl jų vartojimas fibromialgijos gydymui nerekomenduojamas.

Kalbant apie **serotonino ir noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorius**, daugiausiai tyrimų buvo atlikta su **duloksetinu** ir **milnacipranu**. Jie abu padėjo sumažinti skausmą, tačiau poveikis nuovargiui, miegui ir kasdienei veiklai buvo minimalus. Šie preparatai gali būti naudingi tik daliai pacientų, bet tai nėra universalus gydymo būdas. Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, tokie kaip **fluoksetinas** ar **paroksetinas**, neparodė tikslingos naudos ir nėra rekomenduojami.

Natrio oksibatas, nors kai kuriuose tyrimuose ir sumažino skausmą bei pagerino miego kokybę, tačiau dėl jo saugumo aspektų nebuvo patvirtintas nei Europoje, nei JAV. Šiuo metu ji naudojamas tik narkolepsijai gydyti, o fibromialgijai jo taikyti griežtai nerekomenduojama. Tuo tarpu **tramadolis**, silpnas opioidas, turintis papildomą poveikį serotonino ir noradrenalinio sistemoms, nustatytas kaip efektyvus kartu skiriant su paracetamoliu bei gali būti skiriamas išskirtiniais atvejais, kai kitos priemonės nėra veiksmingos. **Stiprūs opioidai bei kortikosteroidai** buvo įvertinti neigiamai dėl mažo veiksmingumo ir didelės žalos sveikatai rizikos.

Kalbant apie **nefarmakologines priemones**, daugiausiai dėmesio sulaukė **fizinis aktyvumas**.

Aerobiniai pratimai, jėgos treniruotės, taip pat kineziterapija vandenyje tikslingai sumažino skausmą ir pagerino fizinę būklę. Šis metodas yra vienintelis, kuris buvo rekomenduojamas bei turėtų būti pirmo pasirinkimo priemonė fibromialgijos gydyme.

Psichologinės intervencijos, ypač **kognityvinė elgesio terapija**, padėjo pacientams geriau toleruoti skausmą, sumažino negalią bei pagerino gyvenimo kokybę. Šie rezultatai išliko ir ilgesniam periodui.

Dėmesingo įsisavinimo ir streso valdymo programos taip pat parodė tam tikrą efektyvumą, nors poveikis buvo mažesnis ir ne visada ilgalaikis.

Akupunktūra retu atveju pagerino skausmo ir nuovargio simptomus, ypač taikant elektrinę akupunktūrą, tačiau tyrimų rezultatai buvo nevienodi. **Hidroterapija bei gydymas mineralinėse voniose** taip pat sumažino skausmą, o efektas išliko kelias savaites po gydymo pabaigos. **Masažas, biogrižtamasis ryšys ar hipnoterapija** parodė tik minimalią ar nepatikslingą naudą, todėl šiuo metu jie nerekomenduojami kaip pagrindinės gydymo priemonės.

Meditacija, joga, tai či ar čigongas, padėjo pagerinti miego kokybę ir sumažinti nuovargį. Nors poveikis nebuvo ilgalaikis, šios praktikos gali būti taikomos kaip papildomas gydymo metodas bandant

mažinti fibromialgijos simptomų daromą įtaką kasdieni veiklai. **Kompleksinės programos**, apjungiančios fizinius pratimus, edukaciją ir psichologinę terapiją, suteikė trumpalaikius geresnius rezultatus nei taikant jas atskirai, tačiau ilginiui jų poveikis sumažėdavo (3).

Gydymo būdas/preparatas	Poveikis	Rekomendacija
Amitriptilinas (mažos dozės)	Trumpalaikis poveikis skausmui, miegui ir nuovargiui (dažniausiai 6–8 sav.); didesnės dozės nėra efektyvesnės,	Silpnai už
Pregabalinas	Sumažina skausmą, miegui ir nuovargiui poveikis nedidelis, kasdieni veiklai – praktiškai nėra	Silpnai už
Gabapentinas	Pavieniai duomenys su teigiamu efektu skausmui/miegui, įrodymų nepakanka taikyti praktikoje.	Tyrimų etape
Ciklobenzaprinas	Minimali nauda miegui, skausmui – nėra efekto, dažni nepageidaujami reiškiniai	Silpnai už
Augimo hormonas	Galimas skausmo mažėjimas, bet yra saugumo rizikos faktorių, fibromialgijos gydymui nepatvirtintas.	Stipriai prieš
MAO inhibitoriai	Vidutinis poveikis skausmui, miegui ar nuovargiui poveikio nėra, sąveikauja su kitais vaistais.	Silpnai prieš
NVNU	Nauda fibromialgijos simptomams neįrodyta	Silpnai prieš
Duloksetinas	Nereikšmingas efektas, bet stebimas skausmo sumažėjimas	Silpnai už
Milnacipranas	Panašus poveikis į duloksetino, skausmui nelabai veiksmingas, kitiems simptomams – minimaliai.	Silpnai už
SSRI	Aiškios klinikinės naudos nėra	Silpnai prieš
Natrio oksibatas	Mažas efektyvumas skausmui ir miegui, bet yra saugumo rizikos faktorių. Fibromialgijos gydymui nepatvirtintas.	Stipriai prieš
Tramadolis (dažniausiai kartu su paracetamoliu)	Dalis pacientų pasiekia > 30 proc. skausmo sumažėjimą, ne pirmo pasirinkimo vaistas.	Silpnai už
Kortikosteroidai	Įrodymų dėl naudos nėra, gali būti žalingi.	Stipriai prieš

Morfinas (stiprus opioidas)	Veiksmingumas neįrodytas, didelė priklausomybės rizika.	Stipriai prieš
Kanabinoidai	Sisteminių apžvalgų neatlikta, įrodymų trūksta.	Duomenų nepakanka
Antipsichotikai	Sisteminių apžvalgų neatlikta, įrodymų trūksta.	Duomenų nepakanka
Pratimai (aerobiniai/jėgos, vandenyje ir ne)	Nuosekliai mažina skausmą ir gerina fizinę būklę, daugiausiai įrodymais pagrįstas būdas	Stipriai už
Kognityvinė elgesio terapija	Mažina skausmą ir negalią, kai kuriems simptomams efektas gali išlikti ilgiau.	Silpnai už
Akupunktūra	Gali mažinti skausmą, bet rezultatai tyrimuose skirtingi	Silpnai už
Hidroterapija/balneoterapija	Vidutinis skausmo sumažėjimas, poveikis gali išlikti iki kelių savaičių	Silpnai už
Meditacija, joga, tai či, čingongas	Gerina miegą ir mažina nuovargį, poveikio ilgumas netikslus	Silpnai už
Dėmesingas įsisavinimas/kūno-proto terapijos	Minimali, bet statistiškai reikšminga nauda	Silpnai už
Kompleksinės programos (pratimai + edukacija/psichologija)	Trumpalaikis skausmo ir nuovargio sumažėjimas, ilginiui poveikio efektyvumas mažėja	Silpnai už
Biogrižtamasis ryšys	Galima efektas skausmo mažėjime, bet tyrimų rezultatai nėra kokybiški, miegui ir nuovargiui naudos nėra	Silpnai prieš
Masažas	Reikšmingo skausmo sumažėjimo nerasta, ilgesnio efekto nestebima	Silpnai prieš
Hipnoterapija	Rezultatai prieštaringi, nauda neįrodyta	Silpnai prieš
Chiropraktika	Naudos nestebėta, tyrimų kokybė prasta	Stipriai prieš
Kapsaicino gelis	Gali lengvai palengvinti skausmą, bet įrodymų mažai ir jie prieštaringi	Silpnai už
S-adenozilmetioninas	Pavieniai tyrimai, saugumo ir naudos santykis abejotinas	Silpnai prieš
Homeopatija	Sisteminių, patikimų įrodymų nėra	Stipriai prieš
Kitos priemonės kaip fototerapija, muzika, statiniai magnetai	Įrodymų nepakanka objektyviai rekomenduoti	Duomenų nepakanka

lentelė 1. EULAR gairių gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad fibromialgijos gydymas turi būti kompleksinis ir individualiai pritaikytas pacientui. Geriausias efektas stebimas turint reguliarių fizinį aktyvumą, o vaistai bei kitos priemonės turėtų būti taikomi atsargiai, atsižvelgiant į paciento simptomus ir jų toleranciją.

Psichologinės terapijos bei kai kurios papildomos priemonės gali pagerinti savijautą ir gyvenimo kokybę, tačiau nė viena jų nėra optimalus gydymo metodas, kuris galėtų būti taikomas monoterapija (3).

II. KITŲ PASAULYJE NAUDOJAMŲ GAIRIŲ PALYGINIMAS SU EULAR GAIRĖMIS

Atlikus išsamią literatūros paiešką, buvo rastos publikuotos dar vienos, Prancūzijoje patvirtintos gairės, kuriose pateikti fibromialgijos diagnostikos ir gydymo principai. Šias gaires parengė HAS (*pranc. Haute Autorite de Sante*) – Prancūzijos nacionalinė sveikatos institucija, atsakinga už klinikinių rekomendacijų rengimą, sveikatos priežiūros kokybės vertinimą ir įrodymais pagrįstos medicinos principų diegimą šalyje. Šios rekomendacijos skirtos sveikatos priežiūros specialistams, ypač šeimos gydytojams, reumatologams ir kitiems specialistams, kurie dalyvauja fibromialgijos diagnostikoje bei pacientų gydyme. Gairėse pateikiamos praktinės rekomendacijos, kaip turėtų būti atliekama fibromialgijos diagnostika ir organizuojamas ilgalaikis šios ligos valdymas klinikinėje praktikoje (14).

Nors šiose gairėse nagrinėjimas tas pats klinikinis sindromas kaip ir EULAR parengtose rekomendacijose, gairių tikslai, metodologiniai principai bei rekomendacijų pobūdis skiriasi. EULAR rekomendacijos daugiausiai orientuotos į mokslinių įrodymų vertinimą ir gydymo metodų efektyvumo analizę, tuo tarpu HAS gairės labiau pritaikytos kasdienei klinicinei praktikai ir sveikatos priežiūros sistemos organizavimui. Dėl šių priežasčių šioje darbo dalyje pristatomi svarbiausi abiejų gairių diagnostikos ir gydymo principų panašumai bei skirtumai (3,14).

Lyginant EULAR fibromialgijos gydymo gaires su Prancūzijos HAS rekomendacijomis, pastebima, kad jų požiūris į ligos gydymą iš esmės sutampa, tačiau skiriais praktinis pritaikymas. Abi gairės pabrėžia, kad fibromialgijos gydymas turi būti individualizuotas, orientuotas į paciento poreikius, o svarbiausią vaidmenį gydyme atlieka nefarmakologinės priemonės (3,14).

EULAR rekomendacijose pagrindinis dėmesys skiriamas tam, kas yra labiausiai pagrįsta moksliniais įrodymais. Jose aiškiai nurodoma, kad reguliarus, palaipsniui didinamas fizinis aktyvumas yra kertinė fibromialgijos gydymo dalis. Kiti metodai, įskaitant psichologines intervencijas ar farmakologinį gydymą, rekomenduojami tik tada, kai vien fizinio aktyvumo nepakanka simptomams mažinti (3,14).

HAS gairės remiasi tais apčiais principais, tačiau labiau orientuotos į praktinį gydymo organizavimą ir paciento priežiūros tęstinumą. Jose detaliau aprašoma, kaip turėtų būti organizuojamas gydymas nuo pat diagnozės nustatymo: pabrėžiamas ligos paaiškinimas pacientui, jo įtraukimas į gydymo procesą ir savarankiško simptomų valdymo skatinimas. Taip pat aiškiai apibrėžimas šeimos gydytojo vaidmuo kaip pagrindinio gydymo koordinatoriaus, kuris stebi paciento būklę, koordinuoja specialistų konsultacijas ir padeda pasirinkti tinkamiausias gydymo priemones (3,14).

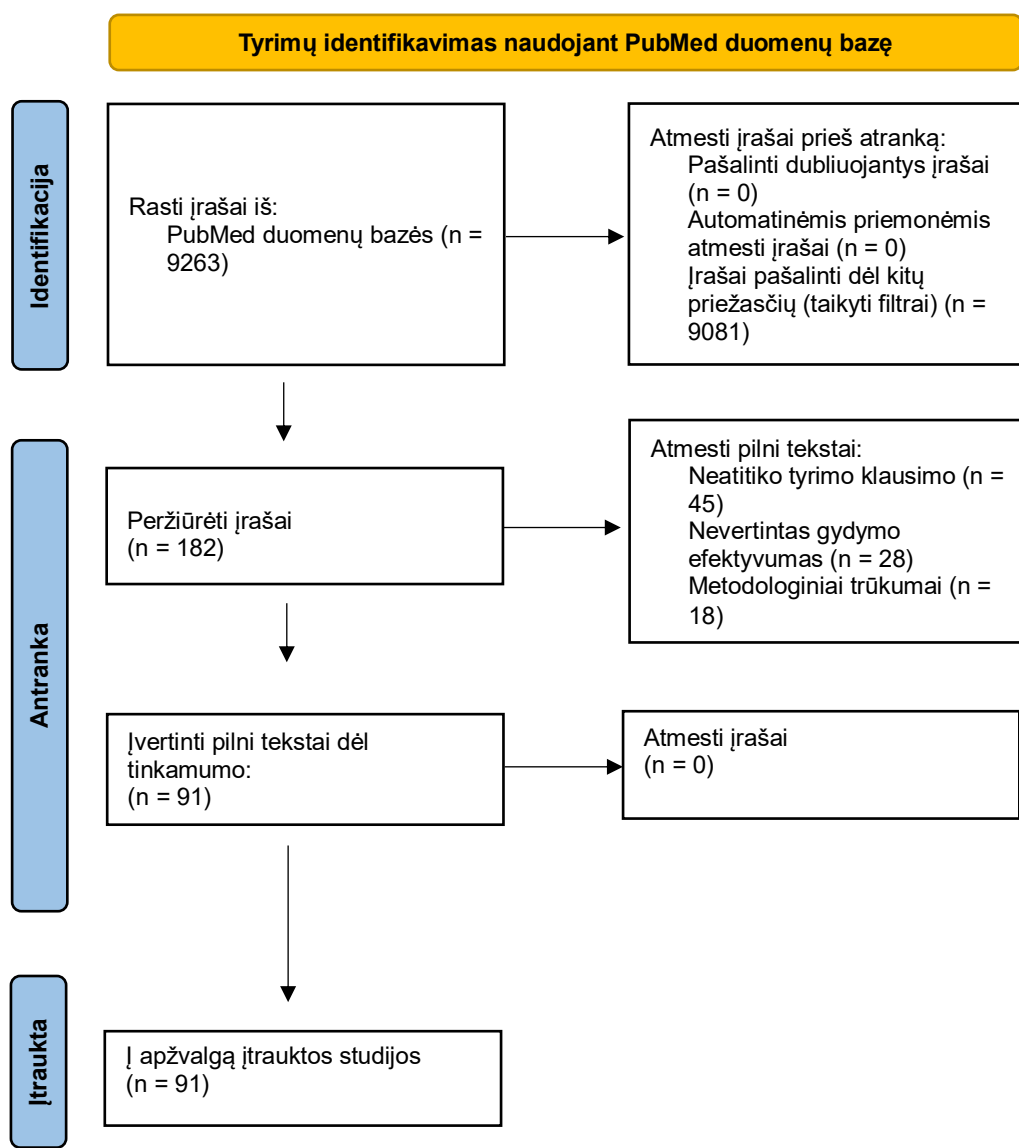
Vaistų skyrimo principas abiejose gairėse yra panašus – farmakologinis gydymas nėra pagrindinis fibromialgijos valdymo būdas. Vis dėlto HAS gairėse labiau pabrėžiama, kad vaistai turėtų būti skiriami tik esant aiškiai indikacijai, mažomis dozėmis ir nuolat vertinant jų naudą bei galimus šalutinius poveikius. Taip pat akcentuojama, kad ilgalaikis opioidinių analgetikų vartojimas neturėtų būti taikomas, nes jų efektyvumas fibromialgijos gydyme nėra pakankamai pagrįstas, o šalutinio poveikio rizika gali būti didelė (3,14).

HAS gairėse taip pat aiškiau nubrėžiamos ribos tarp rekomenduojamų ir nerekomenduojamų gydymo priemonių. Jose nurodoma, kad specialios dietos, maisto papildai ar alternatyvūs gydymo metodai neturėtų būti taikomi rutiniškai, nes jų veiksmingumas nėra pakankamai įrodytas. Tuo tarpu tokios priemonės kaip atsipalaidavimo technikos, meditacija ar kiti streso mažinimo metodai gali būti svarstomi individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius ir simptomų pobūdį (3,14).

Kitų publikuotų fibromialgijos gydymo gairių, atlikus paiešką duomenų bazėse, nebuvo rasta.

III. PUBMED DUOMENŲ BAZĖS STUDIJŲ ANALIZĖ

Buvo atlikta literatūros paieška PubMed duomenų bazėje. Pirminė paieška buvo atlikta su raktažodžiu “fibromyalgia treatment” – buvo rasti 9263 įrašai. Atrankai buvo taikomi šie filtrai: publikavimo metai (nuo 2017 m., kadangi tais metais buvo išleistos EULAR gairės), kalba/os (anglų ir lietuvių kalbos), suaugusiųjų populiacija (> 18 m.), studijų tipas (sisteminės apžvalgos, meta-analizės ir ramdomizuoti kontroliuojantys tyrimai) bei pilno teksto prieinamumas. Po filtravimo liko 182 publikacijos, kurios buvo vėliau vertinamos ir galutinei analizei pasirinkta 91 studija, kurią išanalizavus, buvo aprašyti farmakologiniai ir nefarmakologiniai gydymo būdai.



paveikslas 1. Tyrimų identifikavimas naudojant PubMed duomenų bazę

1. FARMAKOLOGINIS FIBROMIALGIJOS GYDYMAS

Farmakologinis fibromialgijos gydymas laikomas svarbia, tačiau ne pagrindine ligos valdymo dalimi. Dauguma klinikinių tyrimų rodo, kad didžiausią naudą suteikia dviejų grupių vaistai: antidepresantai *duloksetinas* ir *milnacipranas*, bei antiepilepsinis vaistas *pregabalinas*. Šiuos rezultatus patvirtina platus tyrimas, kuriame nustatyta, kad šie vaistai statistiškai reikšmingai mažina skausmo intensyvumą bei pagerina bendrą savijautą, tačiau jų poveikis pasireiškia tik daliai pacientų (1,2). Tyrimuose pažymima, kad *duloksetinas* yra vienas iš patikimiausių vaistų skausmo mažinimui ir gyvenimo kokybės gerinimui, o *pregabalinas* dažniau siejamas su geresne miego kokybe bei efektyvesne kasdiene veikla (16).

Nors šie vaistai gali būti veiksmingi, jų poveikio stiprumas ir pastovumas nėra vienodi. Kai kuriuose aukštos kokybės tyrimuose *milnaciprano* efektyvumas vertintas atsargiai: nustatyta, kad jis ne visada pranoksta placebo poveikį, ypač kalbant apie skausmo mažinimą bei bendros savijautos pagerėjimą (17). *Duloksetino* poveikis skausmui ir funkicinei būklei paprastai yra reikšmingesnis, tačiau tyrimai rodo, kad skirtingos dozės nebūtinai sukelia didesnę klinikinį pagerėjimą, todėl dozė turėtų būti parenkama individualiai (16). *Pregabalino* veiksmingumas taip pat priklauso nuo dozės: didesnės dozės gerina miego kokybę, tačiau gali sukelti daugiau nepageidaujamų reakcijų (18).

Apibendrinti sisteminių apžvalgų duomenys rodo, kad tik maždaug vienas iš dešimties suaugusiųjų, vartojantis šiuos vaistus, pasiekia ryškų t.y. ≥ 50 % skausmo sumažėjimą, o patikimų ilgalaikio, t.y. daugiau nei šešių mėnesių, veiksmingumo duomenų vis dar trūksta (19).

Naujesni, alternatyvūs fibromialgijos gydymo būdai apima kelių skirtingų farmakologinių grupių preparatus, tačiau jų veiksmingumas išlieka ribotas. Mažos dozės *naltreksonas*, priklausantis opioidų receptorių antagonistų grupei, teoriškai turėtų mažinti skausmo pojūtį, tačiau klinikiniame tyrime nepastebėta reikšmingo skausmo sumažėjimo ir nebuvo veiksmingesnis už placebo (20). Tuo tarpu *suvoreksantas*, kuris priklauso oreksino receptorių antagonistams, yra skirtas nemigos gydymui. Nors tyrime nustatyta, kad *suvoreksantas* pagerino miego trukmę ir kokybę, tiesioginio poveikio fibromialgijos simptomams nepastebėta (21). Šie rezultatai rodo, kad nors šie preparatai gali turėti teigiamą poveikį tam tikriems fibromialgijos simptomams, tačiau jų reikšmė mažinant pagrindinį simptomą – lėtinį skausmą- nedidelė.

Apibendrinant galima teigti, kad fibromialgijos farmakologinis gydymas yra riboto veiksmingumo ir labiau yra efektyvus kombinuojant su kitais t.y. nefarmakologiniais gydymo būdais. *Duloksetinas*, *pregabalinas* ir *milnacipranas* turi pakankamai mokslinių įrodymų, pagrindžiančių jų naudojimą, tačiau

poveikis būna vidutinio stiprumo ir pasireiškia ne visiems pacientams. Naujesni vaistai, tokie kaip naltreksonas ar suvoreksantas, kol kas nerodo pakankamai įtinkanamų rezultatų. Atsižvelgiant į tai, farmakoterapija rekomenduojama tik individualiai įvertinus paciento simptomus, galimas rizikas ir derinant ją su nefarmakologinėmis priemonėmis.

2. NEFARMAKOLOGINĖS GYDYMO PRIEMONĖS

Psichologinės intervencijos fibromialgijos gydyme

Psichologiniai metodai užima svarbią vietą fibromialgijos gydyme, nes padeda mažinti skausmo patiriamą naštą, gerinti emocinę savijautą ir kasdienę veiklą. Viena iš taikomų priemonių yra *savarankiškumo valdymo programos*, kurių tikslas – stiprinti paciento gebėjimą suprasti ligą ir taikyti praktines skausmo valdymo strategijas. FALCON tyrimas parodė, kad savivaldos programa yra lengvai pritaikoma sveikatos priežiūros įstaigose, gerai toleruojama pacientų ir padeda gerinti simptomų kontrolę bei funkcinį pajėgumą (22).

Tarp psichologinių metodų didžiausią įrodymų bazę turi *kognityvinė elgesio terapija* (KET). Tiek tradicinė, tiek ekspozicinė KET versija mažina simptomų sunkumą, skausmo stiprumą ir stiprina funkcinį pajėgumą, o poveikis išlieka ilgalaikis (23,24). KET pripažįstamas kaip vienas esminių fibromialgijos gydymo būdų ne tik dėl įrodyto klinikinio veiksmingumo, bet ir dėl to, kad suteikiama reikšminga nauda, nereikalaujant didelių išlaidų (23). KET ypač naudinga pacientams, patiriantiems nemigą – šiai grupei pritaikyta KET reikšmingai pagerina miego kokybę ir kartu sumažina skausmo intensyvumą (25). Neurovaizdinimo tyrimai rodo, kad KET gali keisti smegenų sričių, susijusių su skausmo stiprumu, aktyvumą, patvirtindama jos biologinį veiksmingumą (26,27).

Priėmimo ir įsipareigojimo terapija (PĮT) taip pat pasižymi geru efektyvumu. Sisteminių apžvalgų duomenys rodo, kad PĮT gerina emocinę būklę, skausmo priėmimą ir psichologinį lankstumą, sumažindama skausmo daromą poveikį kasdieniam gyvenimui (28). Trumpos PĮT intervencijos yra įgyvendinamos ir nuotoliniu būdu – nustatyta, kad jos sumažina skausmo keliamą įtampą ir pagerina savijautą (104), o skaitmeninė PĮT versija gali būti veiksmingas sprendimas pacientams, kuriems sunku atvykti gyvai intervencijai (29).

Įsisąmoninimu ir priėmimu pagrįstos programos, ypač derinant su fiziniu aktyvumu, padeda pagerinti psichologinius rodiklius ir sumažinti ligos poveikį kasdieniam gyvenimui (30). Tuo tarpu *užuojauta*

pagrįsta terapija (UPT) parodė teigiamą poveikį ne tik emocinei savijautai, bet ir biologiniams rodikliams, pavyzdžiui, neurotrofinio faktoriaus koncentracijai (31).

Psichodinaminė terapija taip pat gali būti veiksminga mažinant emocinį distresą, tačiau tyrimai rodo, kad KET dažniau lemia geresnę funkcinę pagerėjimą (32). Galiausiai, *intervencijos, orientuotos į motyvaciją*, pvz.: motyvacinis interviu, gali būti veiksmingos tik tam tikroms pacientų grupėms – tyrimai rodo, kad šios intervencijos poveikį gali modifikuoti kūno masės indeksas, todėl būtina individualizuoti taikymą (33).

Neuromoduliaciniai metodai fibromialgijai gydyti

Fibromialgijoje plačiai tiriami neuromoduliacijos metodai, veikiantys centrinės nervų sistemos jautrumą ir skausmo apdorojimą. Viena dažniausių intervencijų yra *transkranialinė tiesioginės srovės stimuliacija* (eng. tDCS). Tyrimai parodė, kad anodinė tDCS, taikoma dorsolateralinės prefrontalinės žievės ar motorinės žievės sityse, gali laikinai sumažinti skausmo intensyvumą, pagerinti dėmesio funkcijas ir sumažinti reagavimą į skausmo stiprumą (34–36). Atliekant tDCS intervenciją, kurios metu stimuliuojama daugiau nei viena smegenų sričių namų sąlygomis, taip pat įrodė teigiamą poveikį simptomams, tačiau atsakai gali būti skirtingi (36,37).

Vis dėlto tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiai: kai kuriuose darbuose nustatyta, kad tDCS gali nepagerinti, o kartais net panaikinti meditacijos pagalba sukurtą gebėjimą reguliuoti emocijas (38,39).

Kitas plačiai tyrinėjimas gydymo metodas – *repetityvinė transkranialinė magnetinė stimuliacija* (rTMS). Tyrimai su fibromialgija sergančiais pacientais rodo, kad motorinės žievės rTMS gali sumažinti skausmo intensyvumą ir pagerinti funkcinę būklę, nors poveikio dydžiai skiriasi tarp pacientų (40–42).

Papildomai tirta ir *neurofeedback terapija*, kuri pagerino funkcinę smegenų sričių jungtį ir gali būti saugiai taikoma praktikoje (43).

Kitos neuromoduliacinės intervencijos, tokios kaip *neuroadaptacinė elektrostimuliacija*, suteikia trumpalaikį skausmo sumažėjimą, tačiau ilgalaikio efekto nepavyksta pasiekti (44).

Taip pat tirtos ir tokios priemonės kaip *limbinė savineuromoduliacija* (45) ir *pakaušio nervo laukų stimuliacija*, kurios gali sumažinti centrinės sensibilizacijos simptomus, tačiau dėl ribotų duomenų naudojamos tik tyrimams arba specializuotuose centruose (46).

Fizioterapijos derinimas su neuromoduliacija bei psichologinėmis intervencijomis fibromialgijos gydyme

Fizinio aktyvumo ir kūno praktikų integravimas į fibromialgijos gydymą gali sustiprinti tiek psichologinių, tiek neuromoduliacinių metodų poveikį. Tyrimas, kuriame buvo derinamas *Baduanjin Qidong su tDCS*, parodė, kad ši tradicinė kinų mankšta vyresnio amžiaus pacientams padeda pagerinti miego kokybę ir sumažinti ligos poveikį, o derinimas su tDCS kai kurios grupėms suteikė papildomos naudos (47).

Kitas svarbus komponentas – *skausmo neuromokslo edukacija ir pasipriešinimo pratimai*. Tyrimas su fibromialgija sergančiomis moterimis parodė, kad ši programa gali sumažinti skausmo intensyvumą ir pagerinti funkcinę būklę, kartu didindama pacientų supratimą apie skausmo neurofiziologiją (48). Prie papildomų nefarmakologinių priemonių priskiriamos ir veiklos, kurių metu dalyvauja ir gyvūnai, kurios trumpalaikėse sesijose pagerina emocinę būseną, sumažina įtampą ir teigiamai veikia fiziologinius rodiklius (49). Taip pat nustatyta, kad *namuose atliekamos relaksacijos praktikos* gali pagerinti fiziologinius parametrus ir subjektyvaus streso lygį (50).

Akupunktūra fibromialgijos gydyme

Akupunktūra gali būti naudinga kaip papildomas fibromialgijos gydymo metodas, ypač pacientams, kuriems nepakanka įprastinių nefarmakologinių priemonių. Tyrimai rodo, kad ši intervencija gali sumažinti skausmo intensyvumą, pagerinti funkciją ir turėti teigiamą poveikį centrinės nervų sistemos procesams. *Grupinė akupunktūra*, parenkant taškus pagal tradicinės kinų medicinos principus, reikšmingai sumažino simptomus moterims, sergančioms fibromialgija (51).

Neurovaizdinimo duomenys patvirtina, kad akupunktūra gali moduluoti somatosensorinės žievės funkcinį ryšį ir insulos GABA aktyvumą, kas siejama su skausmo sumažėjimu (52).

Akupunktūros veiksmingumas nėra vienodas visiems pacientams. Geresnį terapinį poveikį gali iš anksto numatyti ryškesnė skausmo didėjimo dinamika bei padidėjęs jautrumas spaudimui, o ne skausmo palengvėjimo lūkesčiai, todėl tikėtina, kad intervencija veikia per fiziologinius, o ne placebo mechanizmus (53,54).

Individualiai pritaikyta *šiltoji akupunktūra* gali būti ypač veiksminga pacientams turintiems padidėjusį jautrumą šalčiui (55).

Ilgalaikiu požiūriu akupunktūra taip pat laikoma saugia – Taivano nacionalinis kohortinis tyrimas parodė, kad fibromialgija sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta akupunktūra, insulto rizika buvo mažesnė, o sunkių nepageidaujamų reiškinių nenustatyta (56).

Apibendrinant, akupunktūra gali būti rekomenduojama, kaip papildoma individualiai pritaikoma fibromialgijos gydymo priemonė, ypač, pacientams, pasižymintiems didesne centrinės sensibilizacijos išraiška ar specifiniais simptomais, tokiais, kaip šalčio jautrumas.

Kanapių preparatų naudojimas fibromialgijos gydyme

Kanapių preparatai gali palengvinti fibromialgijos simptomus, tačiau jų poveikis nėra vienodai efektyvus visiems pacientams. Tyrimas parodė, kad preparatai, kuriuose yra THC, sumažina skausmo intensyvumą labiau nei placebo, tačiau kartu gali sukelti ryškesnį psichotropinį poveikį. Tuo tarpu kanapių preparatai be THC reikšmingo analgezinio efekto nesuteikė.

Skausmo sumažėjimas daugiausiai buvo trumpalaikis ir susijęs su sensorinių reakcijų pokyčiais, todėl kanapių preparatai laikomi kaip papildoma, o ne pagrindinė fibromialgijos gydymo priemonė. Jie gali būti svarstomi pacientams, kuriems nepakanka kitų nefarmakologinių ir farmakologinių metodų, tačiau reikalingas atsargus individualus vertinimas dėl galimų nepageidaujamų reiškinių (57).

Kombinuotas fibromialgijos gydymas

Prospektyviniame, atsitiktinių imčių tyrime nustatyta, kad *neuromoduliacija milimetrinėmis bangomis, derinama su paciento ugdymu*, per 9 mėnesius pagerino fibromialgija sergančių pacientų gyvenimo kokybę, sumažino skausmo bei kitų simptomų poveikį kasdieniam funkcionavimui. Metodas buvo gerai toleruojamas, todėl gali būti svarstomas kaip papildoma, ilgalaikė kompleksinio gydymo dalis, ypač pacientams, kuriems įprastos priemonės neduoda pakankamo efekto (58).

Atsitiktinių imčių tyrime, kuriame derinta *skausmo neuromokslo edukacija su įsivaizduojamaisiais judesių pratimais*, nustatytas skausmo intensyvumo sumažėjimas, geresnis judesių atlikimas ir mažesnis skausmo įsivaizdavimas, palyginti su kontroline grupe. Tai rodo, kad vien fizinių pratimų nepakanka – svarbu keisti ir paciento supratimą apie skausmo mechanizmus. Ši intervencija gali būti rekomenduojama kaip struktūruota reabilitacijos programa, ypač pacientams, vengiantiems fizinio aktyvumo (59).

Tyrime, kuriame vertinta *nuotolinė, technologijomis pagrįsta pratimų priežiūra, kartu su standartiniu medikamentiniu gydymu*, nustatyta, kad toks derinys pagerino skausmo kontrolę, fizinį pajėgumą ir

nuovargio rodiklius, lyginant su vien vaistais gydoma grupe. Nuotolinė priežiūra padėjo išlaikyti didesnę pacientų įsitraukimą ir pratimų tęstinumą, todėl šis modelis gali būti rekomenduojamas kaip praktiškas būdas palaikyti ilgalaikį fizinį aktyvumą (60).

Apibendrinant, visos trys intervencijos rodo teigiamą poveikį skausmui, fiziniam pajėgumui ir gyvenimo kokybei. Jos nereikėtų laikyti pirmo pasirinkimo priemonėmis, tačiau jos gali būti rekomenduojamos kaip kompleksinio, individualiai pritaikyto gydymo dalis.

Rytinės šviesos terapijos taikymas fibromialgijos gydyme

Rytinė šviesos terapija yra naujai tiriama nefarmakologinė intervencija, orientuota į cirkadinio ritmo stabilizavimą ir su juo susijusių simptomų mažinimą. Atsitiktinių imčių tyrime nustatyta, kad keturias savaites taikyta rytinė ryški šviesa kartu su pastoviu miego režimo padėjo pagerinti fibromialgija sergančių pacientų būklę.

Gydymas buvo susijęs su geresne miego kokybe, sumažėjusiu nuovargiu ir švelniu skausmo sumažėjimu, o poveikiai pasireiškė be reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. Kadangi cirkadinis ritmas gali būti sutrikęs daliai fibromialgija sergančių pacientų, šviesos terapija gali būti naudinga kaip papildoma priemonė, ypač kai pasireiškia miego-būdravimo ciklo disbalansas.

Nors poveikis skausmui buvo vidutinio dydžio, tyrimo autoriai pabrėžia, kad šviesos terapija yra saugi, lengvai taikoma ir gali būti integruojama į kasdienę rutiną. Todėl ją galima rekomenduoti kaip papildomą, individualiai pritaikytą intervenciją, ypač pacientams, kuriems svarbus miego ciklo koregavimas ir nuovargio mažinimas (61).

Žarnyno mikrobiotos moduliavimo metodai fibromialgijos gydyme

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama žarnyno-smegenų ašiai, kuri gali turėti reikšmės fibromialgijos simptomų vystymuisi. Dėl to tiriama metodai, veikiantys žarnyno mikrobiotą ar jos sukeltus fiziologinius procesus.

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklame tyrime nustatyta, kad ozonuoto vandens klizmos per kelias savaites sumažino fibromialgijos simptomų intensyvumą, pagerino miego kokybę ir sumažino nuovargį, palyginti su įprastomis vandens klizmomis. Manoma, kad poveikis gali būti susijęs su vietiniais prieuždegiminiais ir antioksidaciniais procesais (62).

Atvirame atsitiktinių imčių tyrime, kuriame pacientams buvo taikoma *išmatų mikrobiotos transplantacija (IMT)*, nustatyta reikšminga klinikinė nauda: sumažėjo skausmo intensyvumas,

pagerėjo miego kokybė, nuotaika ir fizinis aktyvumas. Poveikis išliko kelis mėnesius po atliktos intervencijos, o didžiausi pokyčiai pastebėti pacientams, kurių žarnyno mikrobiota labiausiai skyrėsi nuo donorų.

IMT buvo toleruojama pakankamai gerai, tačiau dėl riboto mėginių skaičiaus ji turėtų būti laikoma eksperimentine, tinkama naudoti tik specializuotuose centruose ir pacientams, kuriems standartinis gydymo metodas nebuvo efektyvus (63).

Abi intervencijos rodo, kad žarnyno mikrobiotos moduliavimas gali turėti teigiamą poveikį fibromialgijos simptomams. Vis dėlto tiek ozonuoto vandens klizmos, tiek IMT nėra pirmo pasirinkimo gydymo metodai, o jų taikymas reikalauja individualaus vertinimo, tinkamos priežiūros ir aiškaus paciento informavimo.

Mitybos intervencijų taikymas fibromialgijos gydyme

Mityba tampa vis svarbesne kompleksinio fibromialgijos gydymo dalimi, nes gali daryti įtaką nuovargiui, miego kokybei, emocinei būsenai ir bendram uždegiminiam procesui.

Tyrimas, kuriame moterims, sergančioms fibromialgija, buvo taikoma Viduržemio jūros dieta, papildyta triptofanu ir magniu, parodė reikšmingą emocinės savijautos ir miego kokybės pagerėjimą.

Triptofanas – serotonino pirmtakas, todėl gali turėti įtakos nuotaikos pagerėjimui bei miego režimui, o magnis, dalyvaujantis neuromuskulinėse reakcijose, gali sumažinti raumenų įtampą ramybės metu bei stresinėse situacijose.

Intervencija buvo gerai toleruojama, o nauda buvo tiek psichologiniams, tiek fiziologiniams rodikliams, todėl toks mitybos modelis gali būti rekomenduojamas kaip saugi papildoma priemonė, ypač pacientams, kuriems stebimas ryškesnis miego ar emocinės būklės disbalansas (64).

Kitas tyrimas, kuriame vertinta programos “*SYNCHRONIZE*” ir *mitybos konsultacijos* nauda, parodė, kad ši intervencija pagerino Viduržemio jūros dietos laikymąsi, mitybos kokybę ir pakoregavo maistinių medžiagų vartojimo modelį fibromialgija bei lėtiniu nuovargiu sergantiems pacientams. Gerėjant mitybos įpročiams, sumažėjo energijos disbalanso ir blogos mitybos rizika, kuri dažnai būdinga šiai pacientų grupei.

Nors tyrimas daugiausiai vertino mitybos įpročius, autoriai nurodo, kad geresnė dietos kokybė gali turėti teigiamą poveikį bendrai savijautai, energijos lygiui ir uždegiminiams procesams, todėl šios

programos gali būti rekomenduojamos kaip papildoma priemonė, padedanti pacientams gerinti mitybos įpročius (65).

Apibendrinant galima teigti, kad šios priemonės yra saugios, lengvai integruojamos ir gali būti rekomenduojamos kaip kompleksinio gydymo dalis, ypač pacientams, kuriems svarbu miego, nuovargio ar gyvenimo būdo korekcija.

Maisto papildų ir probiotikų vartojimas fibromialgijai gydyti

Maisto papildai ir probiotikai gali būti taikomi kaip papildoma priemonė fibromialgijos gydyme, ypač siekiant paveikti gretutinius emocinius, kognityvinius ir metabolinius simptomus. Pilotinis atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad probiotikų vartojimas gali pagerinti dėmesio valdymą ir emocinį stabilumą fibromialgija sergantiems pacientams, nors reikšmingo skausmo intensyvumo sumažėjimo nenustatyta (66). Tai rodo, kad probiotikai labiau tinka pacientams, kuriems dažniau pasireiškia pažintiniai ar emociniai sunkumai.

Vitamino D poveikis fibromialgijos sukeliama skausmui vertintas sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, kuriose nustatyta, kad šis poveikis yra nedidelis ir labiausiai efektyvus pacientams, kuriems diagnozuotas vitamino D trūkumas (67). Dėl nevienodų rezultatų, vitamino D skyrimas rekomenduojamas pacientams, kuriems stebimi laboratorinių rodiklių pakitimai ir nepatariama rinktis kaip papildomą fibromialgijos gydymo priemonę.

Nutraceutikų vartojimas gali pagerinti riebalų apykaitos rodiklius, sumažinti oksidacinio streso požymius ir teigiamai veikti bendrą savijautą bei gyvenimo kokybę, tačiau jų poveikis skausmui nėra pastovus ir skiriasi tarp pacientų (68). Dėl skirtingos preparatų sudėties ir ribotų klinikinių duomenų šios priemonės laikomos papildomomis ir turėtų būti parenkamos individualiai.

Apibendrinant, maisto papildai ir probiotikai gali suteikti ribotą naudą fibromialgijos gydyme – probiotikai skiriami esant kognityviniams ar emociniams simptomams, vitaminas D - stebint pokyčius laboratoriniuose rodikliuose, o nutraceutikai – siekiant pagerinti bendrą savijautą. Svarbu paminėti, kad šios intervencijos turėtų būti taikomos tik kaip kompleksinio gydymo dalis.

Fizinės ir sensorinės terapijos fibromialgijos simptomų valdymui

Fizinės ir sensorinės terapijos – plačiai tiriami gydymo būdai, fibromialgijos gydymui. Jie veikia skausmo suvokimą ir bendrą savijautą nenaudojant kitų farmakologinių gydymo būdų. Viena iš tokių

intervencijų yra *hiperbarinė deguonies terapija*. Tyrimai rodo, kad žemo slėgio hiperbarinė deguonies terapija gali pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti su skausmu susijusį emocinį distresą ir teigiamai paveikti psichologinius veiksnius, susijusius su skausmo patyrimu (69). Kitoje studijoje, kurioje dalyvavo fibromialgija sergantys pacientai, turintys vaikystės traumos patirčių, nustatyta, kad hiperbarinė deguonies terapija buvo veiksmingesnė nei vien farmakologinis gydymas – sumažėjo skausmo intensyvumas ir pagerėjo bendra savijauta (70). Tai rodo, kad ši terapija gali būti ypač naudinga tam tikroms pacientų grupėms, tačiau dėl riboto prieinamumo ji laikoma tik papildoma gydymo priemone.

Kita nefarmakologinė priemonė – *žalia šviesa pagrįsta analgezija*. Pilotinis tyrimas parodė, kad reguliari žemos intensyvumo žalios šviesos ekspozicija gali sumažinti fibromialgijos skausmo intensyvumą ir pagerinti kasdienę savijautą, nesukeldama reikšmingų nepageidaujamų poveikių (71). Šis metodas yra paprastas, saugus ir gali būti taikomas namuose, tačiau kol kas jis yra laikomas tik eksperimentiniu dėl riboto tyrimų skaičiaus.

Taip pat vertintas *žemo intensyvumo gydymas lazeriu*, taikomas kartu su vietine nejautra, pacientams, kuriems fibromialgija pasireiškia intensyviu veido ar žandikaulio skausmu. Tyrimas parodė, kad toks gydymas gali sumažinti orofacialinį skausmą ir pagerinti veido raumenų funkciją, tačiau jo poveikis yra labiau lokalus ir neturi didelės įtakos bendriems fibromialgijos simptomams (72).

Dar viena fizinė intervencija – *krioterapija*, atliekama specialioje kriosunos kabinoje. Atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, trumpalaikės viso kūno šalčio procedūros gali sumažinti skausmą ir pagerinti subjektyvią savijautą, tačiau šis poveikis dažniausiai yra laikinas ir reikalauja pakartotinių procedūrų (73).

Apibendrinant, tokios intervencijos kaip hiperbarinė deguonies terapija, žalios šviesos terapija, gydymas lazeriu ir krioterapija gali padėti sumažinti skausmą bei pagerinti gyvenimo kokybę daliai fibromialgija sergančių pacientų. Vis dėlto jų poveikis dažniausiai yra vidutinio stiprumo arba trumpalaikis, todėl jos nerekomenduojamos kaip pirmo pasirinkimo gydymas, bet gali būti taikomos, kaip papildomos, individualiai parenkamos priemonės kompleksiniame gydyme.

Nefarmakologinės fizinės ir judesio intervencijos fibromialgijos gydyme

Fizinės ir judesio pagrindu taikomos intervencijos sudaro vieną svarbiausių fibromialgijos gydymo dalių, nes jos gali teigiamai veikti skausmą, fizinę funkciją, miegą ir bendrą savijautą. Tyrimų

duomenys rodo, kad reguliarus, individualiai pritaikytas fizinis aktyvumas yra saugus ir veiksmingas, nepriklausomai nuo pasirinktos formos (74,75).

Daugiakomponentės ir namuose atliekamos programos pasižymi geru pritaikomumu kasdieninėje praktikoje. Namų sąlygomis taikomos daugiakomponentės fizinio aktyvumo programos pagerina skausmo intensyvumą, funkcinę būklę ir net kai kuriuos biologinius rodiklius (76). Atitinkami panašumai stebimi ir taikant *nuotolinę reabilitaciją* – tiek sinchroninę, tiek asinchroninę – įrodyta, kad yra ne mažiau veiksminga nei kontaktiniai užsiėmimai, todėl gali būti rekomenduojama pacientams, kuriems sunku reguliariai lankytis gydymo įstaigose (77,78).

Aerobiniai pratimai, įskaitant vaikščiojimą, aerobiką ar šokį, yra vieni labiausiai ištirtų metodų. Jie pagerina fizinį pajėgumą, sumažina nuovargį ir nerimą, nors jų poveikis skausmui tarp pacientų skiriasi (79,80). Tokios formos kaip Zumba ar kitos ritminės veiklos papildomai pagerina nuotaiką, pažintinius gebėjimus ir motorinę kontrolę (81). *Aerobiniai pratimai, kurių metu apribojama kraujotaka*, taip pat parodė teigiamą poveikį skausmui ir gyvenimo kokybei, tačiau šią intervenciją atlikti yra sudėtinga ir rekomenduojama tik su specialisto priežiūra (82).

Jėgos ir pasipriešinimo pratimai padeda pagerinti raumenų jėgą, funkcinę būklę ir gali būti susiję su teigiamais hormoniniais pokyčiais (83,84). Tyrimai rodo, kad tiek tempimo, tiek jėgos pratimai yra naudingi, tačiau pasipriešinimo treniruotės dažniau lemia didesnę funkcinę pagerėjimą (84,85). Vis dėlto pratimų pasirinkimas turėtų būti individualus (86).

Vandens terapija yra ypač tinkama pacientams, kuriems atliekant pratimus salėje ar lauke suintensyvėja skausmas. Sisteminių apžvalgų ir klinikinių tyrimų duomenimis, vandens terapija pagerina miego kokybę, gyvenimo kokybę, sumažina skausmą, o kai kuriais atvejais jos poveikis yra geresnis nei atliekant pratimus salėje ar lauke (87–89). Panašų teigiamą poveikį rodo ir *SPA procedūros* (90).

Laikysenos korekcijos technikos, tokios kaip stuburo mobilizacija, miofascialinės technikos ar globali laikysenos korekcija, gali sumažinti skausmą ir simptomų sunkumą trumpam laikotarpiui, tačiau dažniausiai šis metodas yra pasirenkamas kaip papildoma simptomų mažinimo priemonė, o ne kaip pagrindinis gydymo būdas (91,92).

Elektrinės ir sensorinės stimuliacijos metodai taip pat taikomi fibromialgijos gydyme. *Transkutaninė nervo stimuliacija elektra terapija (ang. TENS)* gali padidinti skausmo slenkstį, sumažinti judesio metu patiriamą skausmą ir nuovargį, ypač derinant su fiziniu aktyvumu (93,94). *Neuromuskulinė elektrinė stimuliacija, vibrotaktilinė stimuliacija ar specialūs neuromoduliaciniai kostiumai* taip pat

parodė teigiamą, bet dažniausiai vidutinį ir trumpalaikį poveikį (95–97). *Transkranialinė kintamosios srovės stimuliacija* (ang.*tACS*) vertinama kaip individualiai pritaikoma nauja priemonė, tačiau šiuo metu laikoma papildoma ir specializuota intervencija dėl tyrimų stokos (98).

Alternatyvios ir inovatyvios judesių valdymo formos, tokios kaip *tai či*, įrodyta, kad yra ne mažiau veiksmingos nei tradiciniai aerobiniai pratimai – jos pagerina skausmo kontrolę, autonominės nervų sistemos veiklą ir bendrą savijautą (99,100). Taip pat nustatyta, kad užsiėmimai lauke gali pagerinti pacientų įsitraukimą ir norą gydytis (101).

Apibendrinant, fizinės ir judesio intervencijos yra rekomenduojama ir pagrįsta fibromialgijos gydymo priemonė. Didžiausias poveikis pasiekiamas taikant reguliarią, individualiai pritaikytą ir paciento krūvio toleranciją atitinkančią fizinę veiklą, o kitos priemonės turėtų būti naudojamos kaip papildomos, siekiant pagerinti ilgalaikį gydymo rezultatą (74,75).

3. PUB MED DUOMENŲ BAZĖS ANALIZĖS IŠVADOS

Atlikus literatūros analizę, pastebėta, kad fibromialgijos valdymo *pagrindą sudaro nefarmakologinės priemonės*, ypač reguliarius individualizuotas fizinis aktyvumas ir psichologinės intervencijos kaip kognityvinė elgesio terapija, nes jos efektyviausiai pagerina bedrą savijautą, gyvenimo kokybę, daliai pacientų mažina skausmą ir padeda valdyti gretutinius simptomus. Farmakologinis gydymas (duloksetinas, pregabalinas, milnacipranas) turi vidutinį, ne visiems pasireiškiantį poveikį ir dažniausiai vertinamas kaip papildoma priemonė prie nefarmakologinio gydymo plano. Naujesni, alternatyvūs vaistai kaip mažų dozių naltreksonas, suvoreksantas kol kas neturi įrodyto poveikio skausmui, todėl jų naudojamas praktikoje išlieka ribotas. Neuromoduliacija (tDCS, rTMS) ir kai kurios technologinės priemonės (TENS, nuotolinė rehabilitacija, nuotolinės programos) gali būti naudingos tik kaip papildomos priemonės tam tikros grupėms, tačiau dalies metodų duomenys nevienareikšmiai arba nėra pakankamai įrodymų. Kitos intervencijos (akupunktūra, mityba, mikrobiotos moduliacija, šviesos terapija, hiperbarinė oksigenacija ir kt.) dažniausiai vertinamos kaip papildomai taikomi gydymo būdai, kai kuriais atvejais – kaip eksperimentiniai.

Gydymo būdas/preparatas	Reikšmingiausias poveikis (-iai)	Rekomendacijos stiprumas	Rekomendacijos pobūdis
Individualizuotas reguliarius fizinis aktyvumas	Gerina savijautą, mažina nuovargį, daliai pacientų sumažėja skausmas	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas

Aerobiniai pratimai (įskaitant ir nuotolinius užsiėmimus)	Gerina pajėgumą, mažina nuovargį ir nerimą	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas
Jėgos/pasipriešinimo treniruotės	Didina jėgą, gerina funkcinę būklę ir gali būti susiję su teigiamais hormoniniais pokyčiais	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas
Tempimo pratimai/laikysenos pratimai	Mažina skausmą, didina judesių amplitudes	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas, retais atvejais – pagrindinis
Tai či	Mažina simptomus, gerėja bendra savijauta, autonominė nervų sistemos veikla	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas
Vandens terapija/vandenyje atliekamos treniruotės	Gerina miego, gyvenimo kokybę, mažina nuovargį	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas
SPA terapija	Gerina savijautą, mažina skausmą	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Lauko užsiėmimai	Labiau priimtinesni, pacientai linkę labiau įsitraukti	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Zumba/šokio aerobika	Gerėja nuotaika, atmintis, motorika	Silpnai už	Papildomas, alternatyvus gydymo būdas
Aerobiniai pratimai su kraujotakos apribojimu	Mažina skausmą, gerėja hormone balansas	Silpnai už	Papildomas, alternatyvus gydymo būdas
Manualinės technikos	Trumpalaikis skausmos, simptomų sumažėjimas	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Kognityvinė elgesio terapija	Mažina skausmo poveikį ir stiprumą, gerėja miegas, bendra savijauta	Stipriai už	Pagrindinis gydymo būdas
Priėmimo ir išipareigojimo terapija	Gerėja emocinė, psichologinė būklė, kasdienė veikla	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Įsisąmoninimas	Gerėja psichologinė sveikata, mažėja ligos poveikis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Užuojauta pagrįsta terapija	Gerėja emocinė savijauta, biologiniai rodikliai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Psichodinaminė terapija	Mažina stresą, silpnėsnis poveikis nei	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas

	kognityvinės elgesio terapijos		
Motyvacinis interviu	Efektas priklauso nuo paciento profilio	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Savivaldos programa - FALCON	Savikontrolė, didėja funkcinis pajėgumas	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Duloksetinas	Mažėja skausmas, gerėja gyvenimo kokybė	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Pregabalinas	Gerėja miegas, kasdienė veikla, skausmui vidutinis poveikis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Milnacipranas	Poveikis abejotinas	Silpnai prieš	Papildomas gydymo būdas
Mažų dozių naltreksonas	Neįrodytas pranašumas prieš placebo skausmui	Silpnai prieš	Nerekomenduojama
Suvoreksantas	Pagerina miego rodiklius, bet kitiems simptomai įtakos nėra	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas (tik nemigai)
Transkranialinė tiesioginės srovės stimuliacija	Laikinas skausmo sumažėjimas	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Transkranialinė tiesioginės srovės stimuliacija + meditacija	Gali sumažinti meditacijos emocinę naudą	Silpnai prieš	Netaikyti kartu su meditacija
Repetityvinė transkranialinė magnetinė stimuliacija	Mažėja skausmas, gerėja fizinė sveikata	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Neurofeedback	Saugus, lengvai įgyvendinamas	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Limbinė savineuromoduliacija	Centrinės sensibilizacijos simptomų mažinimas	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Neuroadaptacinė elektrostimuliacija	Trumpalaikis skausmo sumažėjimas	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Pakaušio nervo laukų stimuliacija	Specializuota, riboti duomenys	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Baduanjin Qigong + transkranialinė tiesioginės srovės stimuliacija	Gerėja miego kokybė, mažėja ligos poveikis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Skausmo neuromokslo edukacija + pasipriešinimo pratimai	Mažėja skausmas, gerėja fizinės galimybės, keičiasi suvokimas apie skausmą	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas

Su gyvūnais susijusios veiklos	Gerėja emocinė būklė, fiziologiniai rodikliai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Relaksacija namuose	Mažėja stresas, gerėja fiziologiniai rodikliai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Akupunktūra	Mažėja skausmas, gerėja fizinės galimybės	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Kanapės	Trumpalaikis poveikis skausmui, bet stebimas psichotropinis poveikis	Silpnai prieš	Papildomas gydymo būdas
Milimetrinių bangų neuromoduliacija + koučingas	Gerėja gyvenimo kokybė, mažėja simptomų našta	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Edukacija + fizinis aktyvumas	Mažėja skausmas, didėja judesių amplitudė	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Nuotolinė pratimų priežiūra + medikamentai	Skausmo kontrolė, didėja pajėgumas, mažėja nuovargis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Rytinė šviesos terapija + miego režimas	Gerėja miegas, mažėja nuovargis, nedidelis skausmo pokytis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Ozonuoto vandens klizmos	Mažėja simptomai, gerėja miegas, mažėja nuovargis	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Išmatų mikrobiotos transplantacija	Gerėja miegas, skausmo pojūtis, nuotaika	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Viduržemio jūros dieta + triptofanas + magnis	Gerėja miegas, emocinė savijauta	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
SYNCHRONIZE + mitybos pokyčiai	Dietos laikymasis, gerėja mitybos kokybė	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Probiotikai	Gerėja kognityviniai, emociniai simptomai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Vitaminas D	Nedidelis efektas skausmui, labiau efektyvus esant trūkumui	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas (tik esant trūkumui)
Nutraceutikai	Pagerina riebalų apykaitos rodiklius, sumažina oksidacinio streso požymius ir teigiamai paveikia bendrą savijautą bei gyvenimo kokybę	Silpnai už	Papildoma gydymo būdas
Hiperbarinė oksigenacija	Keičiasi emociniai skausmo aspektai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas

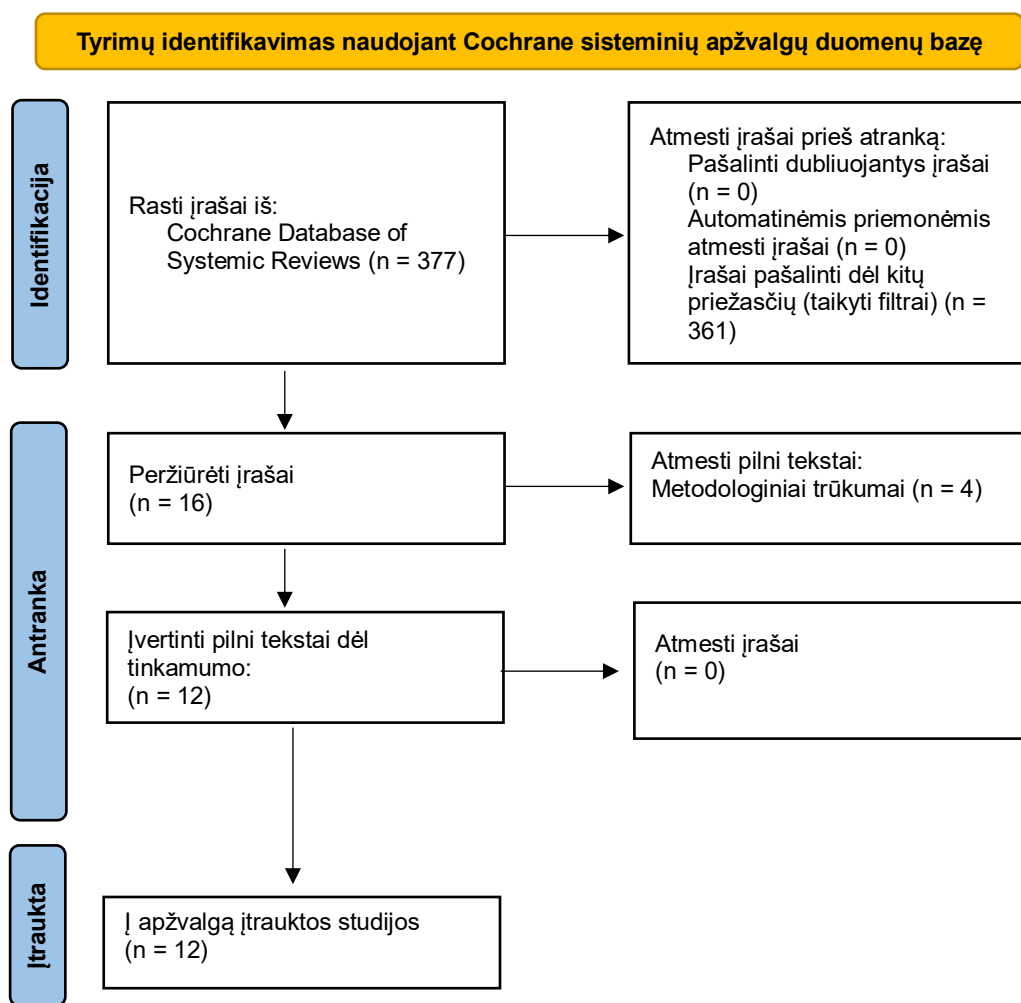
Žalios šviesos analgeziya	Mažėja skausmas, gerėja savijauta	Tyrimų etape	Eksperimentinis gydymo būdas
Žemo intensyvumo gydymas lazeriu, taikomas kartu su vietine nejautra	Mažina lokalius skausmus	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Krioterapija	Trumpalaikis poveikis skausmui, bendrai savijautai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Transkutaninė nervo stimuliacija elektra	Judesio sukulto skausmo ir nuovargio mažėjimas, didėja skausmo slekštis	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas
Neuromuskulinė elektrinė stimuliacija, vibrotaktilinė stimuliacija ar specialūs neuromoduliaciniai kostiumai	Vidutiniai, trumpalaikiai efektai	Silpnai už	Papildomas gydymo būdas

lentelė 2. PubMed duomenų bazės studijų gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas

IV. COCHRANE SISTEMINIŲ APŽVALGŲ DUOMENŲ BAZĖS REZULTATAI

Cochrane yra sisteminių apžvalgų duomenų bazė (eng. *Cochrane database of Systemic Reviews*), kurioje publikuojamos sisteminės apžvalgos ir jų protokolai sveikatos priežiūros srityse. Šios apžvalgos rengiamos taikant aiškią ir iš anksto nustatytą metodologiją, todėl laikomos patikimu, įrodymais pagrįstu medicinos šaltiniu. Cochrane apžvalga padeda objektyviai įvertinti gydymo metodų veiksmingumą ir yra plačiai naudojamos klinikinėje praktikoje bei moksliniuose tyrimuose.

Atlikta išsami paieška šioje duomenų bazėje atsižvelgiant į šiuos atrankos rodiklius: *reumatologijos* ir *fibromialgijos* sąvokas, o įtraukti tik straipsniai *ne senesni nei 10 metų*. Iš viso pagal reumatologijos sąvoką atrinkti 346 straipsniai, pagal fibromialgijos – 31 straipsnis. Atsižvelgiant į publikavimo metus atrinkti 16 straipsnių, o atmetus *su kitomis ligomis susijusius* bei *redakcijos kriterijų neatitikusius* darbus, galutinė studijų analizė atlikta su 12 „Cochrane“ apžvalgų.



paveikslas 2. Tyrimų identifikavimas naudojant Cochrane sisteminių apžvalgų duomenų bazę duomenų

1. FARMAKOLOGNIŲ PRIEMONIŲ TAIKYMAS FIBROMIALGIJOS GYDYME

Kombinuota farmakoterapija fibromialgijai gydyti suaugusiems

2018 metais atliktoje apžvalgoje, vertinama *kombinuota farmakoterapija* suaugusiems, sergantiems fibromialgija t.y. dviejų ar daugiau vaistų deriniai, lyginant juos su vienu vaistu ar placebo. Įtraukta 16 dvigubai aklų, atsitiktinių imčių, tyrimų, kuriuose dalyvavo 1474 žmonės. Tyrimuose buvo tiriami labai įvairūs deriniai: nuo amitriptilino su fluoksetinu ar melatoninu iki pregabalino su duloksetinu, tramadolio su paracetamoliu, NVNU su benzodiazepinais ir t.t. Dėl didelės įvairovės, skirtingų dozių ir nevienodai matuotų baigčių autoriams nepavyko atlikti patikimos metaanalizės, todėl dauguma išvadų yra preliminarūs. Bendras įrodymų patikimumas daugumoje baigčių įvertintas kaip labai žemas.

Pagrindiniai klausimai buvo: ar deriniai dažniau padeda pasiekti bent 30 - 50 % skausmo sumažėjimą, ar dažniau užtikrina reikšmingesnę būklės pagerėjimą, ir kaip jų kombinacijas toleruoja pacientai, ar yra nepageidaujamų reiškinių. Tik dviejuose tyrimuose pateiktas 30-50 % skausmo sumažėjimas, o daugelyje tyrimų baigtys nebuvo tinkamai susistemos. Kai kurie pavieniai tyrimai aprašo naudą prieš vieną vaistą, pavyzdžiui, amitriptilino su duloksetinu deriniai mažino skausmą labiau nei atitinkama monoterapija. Tačiau kituose tyrimuose pranašumo nestebėta arba vienas vaistas buvo veiksmingesnis už derinį. Dėl mažų imčių, trumpų stebėjimo laikotarpių ir metodinių trūkumų visų šių rezultatų patikimumas labai ribotas, todėl reikšmingų išvadų daryti negalima.

Saugumo duomenys rodo, kad nepageidaujami reiškiniai dažni abiejose grupėse, bet dažnu atveju nebuvo sunkūs. Dažniausiai aprašomas pykinimas, galvos svaigimas, mieguistumas ir galvos skausmas. Sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis nuo monoterapijos ar placebo iš esmės nesiskyrė, tačiau saugumo įrodymai buvo taip pat žemos klinikinės vertės, o tyrimai buvo atlikti trumpą laiką tarpą, todėl negalima patikimai įvertinti ilgalaikės rizikos ar retų reiškinių.

Apibendrinant, šiuo metu nėra pakankamai patikimų įrodymų, kad vaistų deriniai gali būti naudingesni nei monoterapija fibromialgijos skausmo gydyme. Vienetinais atvejais konkretus derinys gali būti naudingas, bet tai priklauso nuo pasirinktų vaistų ir paciento ypatumų, o bendrų rekomendacijų taikyti derinius rutiniškai pateikti negalima. Praktikoje, jei monoterapija nepakankamai veiksminga arba sukelia nepageidaujamą poveikį, derinį galima skirti pacientams individualiai, išsamiai aptarus tikėtiną ribotą veiksmingumą, galimus papildomus nepageidaujamus reiškinius ir būtinybę reguliariai vertinti efektyvumą bei saugumą. Kol trūksta didelių imčių, kokybiškų tyrimų, kombinuotas gydymas turėtų būti laikomas išimtinu pasirinkimu, o ne rutiniškai skiriamu gydymo būdu (102).

Pregabalinas suaugusiųjų fibromialgijos skausmo gydymui

2016 metais atliktoje Cochrane apžvalgoje vertinamas pregabalino veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiųjų fibromialgijos skausmą. Pregabalinas veikia centrinėje nervų sistemoje mažindamas nervinių impulsų perdavimą, todėl gali silpninti jautrumą sukeliamam skausmui. Į apžvalgą įtraukti dideli, dvigubai akli, placebo kontrolėje atlikti tyrimai, kuriuose daugiausiai taikytos 300-600 mg paros dozės ir 12-26 savaičių gydymo trukmė. Pagrindiniai vertinti rodikliai – kliniškai reikšmingas skausmo sumažėjimas, paciento atsakas į pagerėjimą, miegas, nuovargis, gyvenimo kokybė, nepageidaujami reiškiniai ir gydymo nutraukimas jiems pasireiškus.

Tyrimai rodo, kad pregabalinas padeda tik daliai žmonių. Per 12-26 savaites ryškus skausmo sumažėjimas pasireiškė maždaug 10 proc. daugiau tirtųjų nei placebo grupėje. Kartu su skausmo sumažėjimu dažnu atveju pagerėjo ir miego kokybė, kai kuriems pacientams pagerėjo ir kasdieninė veikla bei kiti simptomai, tačiau šie pokyčiai nebuvo maksimaliai reikšmingi.

Kalbant apie saugumą, pregabalinas dažniau nei placebo sukelia galvos svaigimą ir mieguistumą, neretai pasireiškia kojų tinimas ar pykinimas. Dėl šalutinio poveikio gydymą nutraukė daugiau pacientų – maždaug 1 iš 11 tiriamųjų, kurie vartojo pregabaliną. Sunkių reiškinų pasitaiko retai, tačiau gydymo pradžioje ir didinant dozes būtina nuosekliai tirti pacientus.

Kalbant apie praktinę šio gydymo vertę, svarbu prisiminti, kad pregabalinas gali būti svarstomas kaip gydymo būdas, esant stipriam skausmui ir prastam miegui. Geriausiai šį preparatą skirti kaip vieną iš gydymo plano dalių t.y. kartu su fizinio aktyvumo programa, edukacija apie ligos valdymą ir miego higiena (103).

Oksikodonas suaugusiųjų fibromialgijos skausmui gydyti

Oksikodonas monoterapijoje arba derinyje su naloksonu veiksmingai ir saugiai malšina fibromialgijos skausmą suaugusiesiems. Nors klinikinėje praktikoje opioidai vis dar skiriami kai kuriems pacientams, 2016 metais atliktos Cochrane apžvalgos autoriai ieškojo aukštos kokybės tyrimų – atsitiktinių imčių, dvigubai aklių ir placebo kontroliuojamų, kurie leistų patikimai įvertinti, kaip keičiasi skausmas, gyvenimo kokybė, miegas, fizinė veikla bei kokie stebimi nepageidaujami reiškiniai. Nei vienas tyrimas neatitiko iš anksto nustatytų įtraukimo kriterijų, todėl metaanalizės nebuvo įmanoma atlikti. Nėra patikimų atsitiktinių imčių įrodymų, kurie patvirtintų ar paneigtų, kad oksikodonas (su naloksonu ar be jo) sumažina fibromialgijos skausmą ar pagerina kitus svarbius rodiklius.

Autoriai pabrėžia, kad dėl tokio įrodymų trūkumo naudos ir žalos santykio įvertinti negalima. Remiantis šios apžvalgos duomenimis, oksikodono skyrimas fibromialgijos gydymui yra nepagrįstas, o pasirinkimas gydyti opioidais turėtų būti vertinamas kritiškai, atsižvelgiant į šios klasės preparatų riziką ir kitų, įrodymais pagrįstų priemonių, prieinamumą t.y. fizinio aktyvumo programos, psichologinės intervencijos ar kiti vaistai (4).

Serotonino ir noradrenalinio reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) fibromialgijai gydyti

Šioje apžvalgoje vertinamas *serotonino ir noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)* – daugiausiai duloksetino ir milnaciprano – taikymas suaugusiems, sergantiems fibromialgija. Tai antidepresantai, veikiantys nuskausminimo sistemas centrinėje nervų sistemoje: didindami serotonino ir noradrenalino aktyvumą jie gali silpninti skausmo perdavimą ir taip kartu pagerinti savijautą bei palengvinti kasdienę veiklą. Į apžvalgą įtraukti 18 atsitiktinių imčių tyrimų, kurių bendras tiriamųjų skaičius buvo 7903. Daugumoje tyrimų buvo lyginami duloksetinas ar milnacipranas su placebiniu preparatu. Palankios baigtys buvo susijusios su skausmo palengvėjimu, paciento emocinės savijautos pagerėjimu, nuovargiu, miegu, su sveikata susijusia gyvenimo kokybe, nepageidaujamais reiškiniais ir jų sukeltais gydymo nutraukimais.

Rezultatai rodo nedidelę ir selektyvią naudą. Atsižvelgiant į pacientų emocinės būklės pagerėjimą, 52 % SNRI vartojusiųjų teigė, kad labai pagerėjo, lyginant su placebo grupe – būklės pagerėjimą išreiškė tik 29 % tirtųjų. Bent 30 % skausmo sumažėjimu dažniau džiaugėsi SNRI vartoję žmonės nei placebo grupė. Poveikis nuovargiui, miegui ir gyvenimo kokybei buvo nedidelis ir praktiškai minimaliai pastebimas.

Saugumas ir gydymo toleravimas taip pat buvo svarbūs aspektai. Gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė 19 % SNRI vartojusiųjų ir 10 % placebo grupės tiriamųjų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis nuo placebo nesiskyrė, tačiau bendras įrodymų patikimumas dėl saugumo vertintas kaip žemas arba labai žemas.

Apibendrinant, gydant pacientus SNRI medikamentais sergant fibromialgija, daliai pacientų gali sukelti subjektyvų pagerėjimą ir padėti pasiekti bent 30 % skausmo sumažėjimą. Poveikis nuovargiui, miegui ir gyvenimo kokybei, remiantis šia apžvalga, nėra kliniškai reikšmingas, o gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių rizika – didesnė nei placebo. Daugumai pacientų nauda ir žala beveik lygi, tačiau daliai žmonių SNRI visgi gali padėti ir būti gerai toleruojami. Praktikoje verta pagalvoti apie šių

vaistų skyrimą kaip vieną iš priemonių platesniam, individualiai pritaikytame gydymo plane kartu su fizinio aktyvumo programa, miego režimo gerinimu ir psichoedukacijomis. Pradėjus gydymą reikia reguliariai vertinti, ar vaistas mažina skausmą ir gerina savijautą, stebėti nepageidaujamus reiškinius ir su pacientu išsamiai aptarti galimus rezultatus (5).

Antipsichotikai suaugusiųjų fibromialgijos gydyme

Šioje Cochrane apžvalgoje įvertintas *antipsichozinių vaistų* taikymas gydant suaugusiųjų fibromialgiją. Rasti tik keli nedideli, 4-12 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių ir dvigubai akli tyrimai, daugiausia su *kvetiapinu* (dažniausiai 25-300 mg vakare). Lyginant su placebo ar *amitriptilinu*, daliai pacientų kvetiapienas sumažino skausmą, pagerino miegą ir bendrą savijautą. Taip pat pacientams, sergantiems depresija, silpnėję ir jos bei nerimo simptomai. Vis dėlto šie rezultatai remiasi mažų imčių duomenimis, tarpusavyje skiriasi taikytos metodikos, o stebėjimo laikotarpiai trumpi, todėl įrodymų patikimumas žemas. Patikimų duomenų apie didelį skausmo sumažėjimą trūksta.

Įvertinus turimus saugumo duomenis, reikėtų atsargiai skirti šį gydymo būdą. Kvetiapienas dažnai sukelia mieguistumą, burnos džiūvimą ir galvos svaigimą, taip pat gali didėti kūno svoris ir kisti kraujo biocheminiai rodikliai. Dėl šių poveikių daugiau žmonių nutraukė gydymą kvetiapienu nei placebo. Kadangi tyrimai truko neilgai, apie ilgalaikę riziką spręsti negalima.

Apibendrinant, turimų duomenų nepakanka, kad antipsichozinius vaistus rekomenduotume kaip įprastą fibromialgijos gydymo būdą. Kvetiapiną galima svarstyti tik išimtiniais atvejais ir trumpam laikui, kai pacientas patiria stiprų skausmą, prastai miega bei serga depresija, o kiti, patikimesniais įrodymais pagrįsti metodai yra neefektyvūs. Tokiu atveju reikia išsamiai aptarti gydymo tikslus su pacientu, reguliariai vertinti naudą ir šalutinį poveikį bei nutraukti gydymą, jei pasireiškia ryškūs nepageidaujami reiškiniai (6).

Milnacipranas suaugusiųjų fibromialgijos skausmui gydyti

2015 metais atliktoje Cochrane apžvalgoje vertintas *milnacipranas* – serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius – gydant suaugusiųjų fibromialgijos skausmą. Įtraukti šeši geros kokybės, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai (8-24 savaičių trukmės), kuriuose dalyvavo daugiau kaip 4 tūkstančiai žmonių (vaisto tikslinės paros dozės buvo 100 mg arba 200 mg).

Apžvalga siekė įvertinti skausmo palengvėjimą, paciento nuomonę apie būklės pagerėjimą, miegą, nepageidaujamus reiškinius ir gydymo nutraukimą.

Milnacipranas naudą suteikė tik daliai pacientų. Lyginant su placebo, bent 30 % skausmo sumažėjimą pasiekė maždaug 10 % daugiau žmonių (apie 40 % milnaciprano grupėje ir apie 30 % placebo grupėje). Patikimų duomenų, leidžiančių įvertinti didelį skausmo sumažėjimą, nepakako, todėl šio vaisto veiksmingumas nėra universalus kiekvienam pacientui, o daugumai poveikis išlieka trumpą laiko tarpą arba yra visai nejaučiamas.

Šis vaistas pasižymi vidutiniu saugumu, nepageidaujami reiškiniai pasitaikė abiejose grupėse, tačiau vaistą vartojusiems jie užregistruoti dažniau. Dažniausiai pasireiškė pykinimas, vidurių užkietėjimas ir galvos skausmas. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai reti ir tarp grupių reikšmingai nesiskiria. Vis dėlto dėl šalutinio poveikio gydymą dažniau nutraukia milnacipraną vartoję dalyviai, ypač skiriant 200 mg paros dozę (nutraukimų dėl nepageidaujamų reiškinių rizika šia doze yra didesnė nei vartojant 100 mg).

Iš praktinės perspektyvos, milnacipranas gali būti svarstomas kaip vienas iš farmakoterapijos pasirinkimų pacientams, kuriems dominuoja skausmas ir kurie sutinka su dažnesniu, paprastai lengvo ar vidutinio sunkumo, šalutinių reiškinių rizika. Tikėtina nauda vidutiniam pacientui yra nedidelė, todėl vaistas turėtų būti skiriamas kaip individualiai pritaikyto, daugiakomponentinio gydymo plano dalis – kartu su fizinio aktyvumo programa, miego higiena. Skiriant gydymą tikslinga apibrėžti bandomąjį laikotarpį ir aiškius sėkmės kriterijus (pavyzdžiui reikšmingas skausmo sumažėjimas arba objektyviai geresnė miego kokybė). Jei per nustatytą laiką reikšmingo pagerėjimo nefiksuojama arba šalutinis poveikis vargina, gydymo strategiją reikėtų keisti. Apibendrinant, milnacipranas gali būti naudingas nedidelei daliai pacientų, tačiau kaip universalus pirmo pasirinkimo vaistas fibromialgijai gydyti jis nerekomenduojamas (7).

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) fibromialgijos sindromui gydyti

2015 metais atliktoje apžvalgoje įvertintas selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiųjų fibromialgiją. Į analizę įtraukti septyni atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose *vartoti citalopramas, fluoksetinas ir paroksetinas*. Vidutinė tyrimų trukmė – maždaug aštuonios savaitės, o bendra į analizę įtraukta imtis – 383 dalyviai. Pagrindiniai vertinami rodikliai buvo skausmo sumažėjimas, paciento požiūris į gydymą bei būklės pagerėjimą, miego kokybė, depresijos simptomai ir nepageidaujami reiškiniai.

Rezultatai rodo nedidelę ir selektyvią naudą. Bent 30 % skausmo sumažėjimą pasiekusiųjų dalis SSRI grupėje buvo apie 10 % didesnė nei placebo grupėje. Bendro pagerėjimo (pacientas jautėsi geriau arba labai gerai) rodiklis taip pat buvo reikšmingesnis SSRI grupėje, tačiau nuovargio pojūtis ir miego kokybė šioje grupėje statistiškai reikšmingai nepagerėjo, todėl svarbu svarstyti apie šį gydymo pasirinkimą, pacientui, sergančiam fibromialgiją ir depresiją.

Atsižvelgiant į saugumo duomenis, esminių skritumų su placebo grupe neaprašyta. Dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukusiųjų dalis SSRI ir placebo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, o sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus. Vis dėlto, skiriant SSRI, ypač jaunesniems nei 25 metų asmenims, svarbu atsižvelgti į tai, kad gali išaugti rizika pasireikšti suicidinėms mintims gydant depresiją.

Apibendrinant, noriu teigti, kad ši apžvalga nepatvirtina, jog SSRI būtų veiksmingesnis už placebo gydant pagrindinius fibromialgijos simptomus – skausmą, nuovargį ir miego sutrikimus. SSRI gali būti naudingi gydant gretutinę ligą – depresiją, tačiau kaip gydymo būdas fibromialgijai yra abejotinas. Klinikinėje praktikoje juos vertėtų svarstyti tik individualiai, atsižvelgiant į paciento psichikos būklę, pageidaujamus tikslus ir galimą riziką, o pagrindinį gydymą riktis iš tokių priemonių, kurių veiksmingumą fibromialgijos gydyme patvirtina įrodymai (8).

Amitriptilinas suaugusiųjų fibromialgijos gydyme

2015 metais Cochrane apžvalgoje buvo įvertintas *amitriptilino* veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiųjų fibromialgiją. Įtraukti atsitiktinių imčių, dvigubai akli tyrimai (trukmė ≥ 4 sav.), kuriuose amitriptilinas lygintas su placebo ar aktyviais palyginamaisiais vaistais. Dauguma tyrimų buvo nedidelės apimties ir seniai atlikti, dalis – pagal pakaitinio gydymo būdą, kas riboja įrodymų patikimumą. Naudotos tyrimams dozės – 20-25 mg per parą, dažnai titruojant nuo mažesnės dozės.

Atsižvelgiant į rezultatus, apžvalgoje aptariama, kad daliai pacientų amitriptilinas gali suteikti ryškų skausmo palengvėjimą – maždaug 50 % skausmo sumažėjimo tikimybė buvo tris kartus didesnė nei placebo, tačiau kiti svarbūs simptomų komponentai kaip nuovargis, miegas, gyvenimo kokybė, tarp grupių nesiskyrė. Dėl mažų imčių, metodinių trūkumų ir senesnių ataskaitų šių efektų patikimumas vertintas kaip žemas ar labai žemas bei tikėtina, kad poveikis buvo pervertintas.

Kalbant apie saugumo aspektus, nepageidaujami reiškiniai (ypač anticholinerginiai ir sedaciniai) buvo dažnesni amitriptilino grupėje nei placebo. Rimtų žalingų reiškinių skirtumo nenustatyta, bendri

pasitraukimai tarp grupių buvo panašūs, bet dėl neveiksmingumo dažniau pasitraukė iš tyrimo placebo grupės atstovai. Daugelyje tyrimų nepageidaujami reiškiniai minimi ribotai, todėl saugumo vertinimas yra komplikuoatas.

Amitriptilinas gali būti svarstomas kaip vienas iš kompleksinio fibromialgijos ligos valdymo elementų pacientams, kuriems siekiama skausmo palengvėjimo, tačiau tikėtis reikšmingo atsako turėtų tik dalis pacientų. Rekomenduojama pradėti nuo mažų dozių (pvz.: 10-25 mg vakare), lėtai titruoti iki minimaliai veiksmingos dozės, įvertinti sedaciją, burnos džiovimą, vidurių užkietėjimą, ostostatinę hipotenziją ir sąveikas. Būtinai reguliarius efektyvumo ir toleravimo vertinimas bei aiškus nutraukimo planas, jei klinikinė nauda būtų nebepakankama. Atsižvelgiant į žemą įrodymų kokybę, reikalingi didesni, šiuolaikinius metodinius standartus atitinkantys tyrimai, su klinicinei praktikai reikšmingomis baigtimis ir sistemingu nepageidaujamų reiškinių fiksavimu (9).

2. NEFARMAKOLOGINIŲ PRIEMONIŲ TAIKYMAS FIBROMIALGIJOS GYDYME

Lankstumo pratimų mokymai suaugusiems, sergantiems fibromialgija

Cochrane apžvalga, kuri buvo atlikta 2019 metais, nagrinėja *lankstumo (tempimo) pratimų treniruočių* taikymą suaugusiems, sergantiems fibromialgija bei palygina šį gydymo metodą su kitomis aerobinėmis treniruotėmis ar intervencijomis.

Lankstumo treniruotės – tai pratimai, kurių metu sąnariai vedami per visą galimą judesio amplitudę, sistemingai veikiant pagrindinius juos supančius raumenų ir sausgyslių kompleksus. Atliktuose tyrimuose, šios treniruotės vyko 4-20 savaičių, o pati treniruotė trukdavo 40-60 min. Dalis programos dalyvių atliko pratimus prižiūrint specialisto, kiti atliko juos namų sąlygomis, tačiau tyrimuose taikyti pratimų planai skyrėsi tarpusavyje ir dažnai nesilaikė bendrų treniruočių planavimo principų (FITT-VP/ACSM), todėl sunku palyginti, ar visi tirtieji gavo panašų krūvį.

Atlikus išsamią analizę, lyginant šio tipo pratimus su aerobinėmis treniruotėmis, nepastebėta kliniškai reikšmingos naudos su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, skausmo intensyvumui, nuovargiui ir fizinei veiklai (įrodymų patikimumas: žemas arba labai žemas pagal rekomendacijų ir įrodymų vertinimo sistemą - *GRADE*). Skaitiniai įverčiai rodo nežymų ar priešingą efektą – gyvenimo kokybė buvo apie 4% blogesnė, skausmas – apie 5% didesnis, o nuovargis apie 4% mažesnis tirtųjų grupėje, kurie atliko lankstumo pratimus lyginant su aerobikos pratimus atliekančiais pacientais.

Reikšmingesnis sąnarių sąstingio sumažėjimas (apie 30%) fiksuotas tik viename nedidelės imties tyrime, todėl šio tyrimo rezultatai yra riboti bei mažai statistiškai reikšmingi. Nutraukusių dalyvavimą dalis abiejose grupėse buvo panaši (apie 18-19 %), o nepageidaujamų reakcijų duomenys riboti: stebėtas vienas Achilo sausgyslės tendinito atvejis, tačiau priežastinio ryšio su tyrimo eiga nepatvirtinta. Ilgalaikio poveikio (apie 36 sav.) veiksmingumas nebuvo patvirtintas ir abejonės išlieka.

Apibendrinant, lankstumo pratimai kaip gydymo būdas fibromialgijai gydyti nėra pranašesnis nei aerobiniai pratimai ir pagal turimus duomenis, neįrodo kliniškai reikšmingo pagrindinių simptomų pagerėjimo – įrodymų patikimumas mažas dėl imties ir šališkumo rizikos. Vis dėlto šis būdas yra gerai toleruojamas ir gali būti integruotas kaip papildomas metodas į kitas daugiakomponentes fizinio aktyvumo programas t.y. kartu su aerobika ir jėgos treniruotėmis, tačiau nerekomenduojamas kaip monoterapija (10).

Mišrių pratimų treniruotės suaugusiems, sergantiems fibromialgija

Ši apžvalga vertina *mišrių fizinių pratimų programas* suaugusiems, sergantiems fibromialgija. Mišrios pratimų treniruotės – tai tokio tipo metodas, kai yra derinami bent du pratimų tipai pvz.: aerobinis krūvis, jėgos (pasipriešinimo) ir lankstumo pratimai. Įtraukti 29 atsitiktinių imčių tyrimai - bendrai 2088 tirtųjų iš kurių dauguma buvo moterys, vidutinis amžius buvo 51 metai. Buvo lyginama mišrių pratimų programos su kontroline grupe t.y. laukiančiais gydymo, turintiems įprastinę gydytojų priežiūrą ar neatliekantiems jokių pratimų pacientais. Įvertinta, kaip tokios programos veikia žmonių gyvenimo kokybę, skausmą, nuovargį, sustingimą, fizinį pajėgumą, kiek dalyvių atsisakė dalyvauti tyrime bei nepageidaujami reiškiniai.

Lyginant rezultatus su kontroline grupe, apibendrintos saikingos tačiau palankios išvados. Gyvenimo kokybė mišrių pratimų grupėje pagerėjo maždaug 7 %, skausmas sumažėjo maždaug 5 %, o fizinė funkcija pagerėjo apie 11 % tirtųjų. Nuovargis ir sąstingis taip pat sumažėjo, nors šis rezultatas vertinamas tik pagal vieną didelį tyrimą. Šių išvadų patikimumas, atsižvelgiant į nuovargį – vidutinis, o sąstingio – mažas. Klinikiniu požiūriu pagerėjimas gali būti nedidelis ir ne visada juntamas kiekvienam pacientui.

Saugumo duomenys buvo gana palankūs, nors jų buvo pateikta nedaug. Iš programos pasitraukė panašus skaičius pacientų abiejose grupėse – apie 11-12 %. Sunkių sužalojimų nefiksuota, tačiau kai

kuriems asmenims treniruočių metu ar po jų trumpam laikotarpiui padidėdavo skausmas, maudimas ar nuovargis. Kadangi tokių atvejų buvo nedaug, tikslios rizikos įvertinti negalima.

Ilgalaikio poveikio duomenų buvo mažai ir jie buvo nežymiai statistiškai reikšmingi. Keliuose tyrimuose matyti, kad pagerėjusi gyvenimo kokybė, mažesnis nuovargis ir geresnė fizinė funkcija stebėta maždaug 6-52 savaites, tačiau skausmo ir sustingimo sumažėjimas bėgant laikui neišliko. Šių rezultatų patikimumas nedidelis, nes tyrimų programos labai skyrėsi, buvo maža tirtųjų imtis, o šališkumo rizika – didelė.

Apibendrinant galiu teigti, kad mišrios pratimų programos sergant fibromialgija yra gerai toleruojamas gydymo metodas, ypač tuo atveju, kai siekiama pagerinti fizinį pajėgumą bei sumažinti bendrą simptomų našą. Vis dėlto poveikis dažniausiai nežymus, todėl šias programas geriausiai taikyti kartu su tikslingu paciento mokymu apie ligą, miego kokybės gerinimu bei kitais metodais, tačiau ne monoterapija (11).

Kanabinoidai fibromialgijos gydyme

Šioje Cochrane apžvagoje įvertintas *kanabinoidų* (kanapių pagrindu sukurtų vaistų) veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiųjų fibromialgiją. Autoriai išanalizavo tik du nedidelės apimties, 4-6 savaites trukusius atsitiktinių imčių, dvigubai aklus tyrimus, iš viso tirti 72 dalyviai. Abiejuose buvo tiriamas *nabilonas* – sintetinis tetrahidrokanabinolio (*ang. THC*) analogas. Jis buvo lygintas su placebo arba su amitriptilinu, dažnai naudojamu fibromialgijos skausmui valdyti. Dėl mažo imčių dydžio, trumpos trukmės ir metodinių ribotumų išvadų patikimumas ribotas.

Rezultatai neparodė patikimos naudos. Apžvalgos autoriai nenustatė įtikinamų, šališkumo nepažeistų, aukštos kokybės įrodymų, kad nabilonas mažina fibromialgijos skausmą ar gerina kitus svarbius rodiklius, palyginti su placebo ar aktyviu palyginamuoju vaistu. Atsižvelgiant į turimus duomenis, nėra aišku, ar kanabinoidų vartojimas suteikia kliniškai reikšmingą palengvėjimą.

Saugumo požiūriu toleravimas buvo blogesnis nei placeboi ar amitriptilinui. Dažniau pasireiškė galvos svaigimas, mieguistumas, burnos džiūvimas, pykinimas, daugiau dalyvių nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Sunkių nepageidaujamų reiškinių skirtumo nepastebėta, tačiau to neleidžia kritiškai įvertinti trumpas tyrimų atlikimo laikas.

Apibendrinant duomenis, nėra pakankami patikimų įrodymų, kad nabilonas ar kiti kanabinoidai būtų veiksmingi gydant fibromialgiją, o toleravimas kelia abejonių. Kanabinoidų skyrimas šiai būklei gydyti turėtų būti vertinamas labai atsargiai, ypač turint omenyje ribotą naudą ir dažnesnius nepageidaujamus

reiškinius. Jei svarstoma skirti kanabinoidinį preparatą, tai turėtų būti daroma tik individualiais atvejais, išsamiai aptarus su pacientu tikėtiną nežymų efektą, stebint galimą šalutinį poveikį ir pirmenybę teikti priemonėms, kurių veiksmingumą pagrindžia reikšmingesni įrodymai (12).

Proto-kūno terapijos fibromialgijai gydyti

Cochrane sisteminė apžvalga, atlikta 2015 metais, įvertino *proto ir kūno (ang. mind-body) terapijų* veiksmingumą ir saugumą gydant fibromialgiją. Šios intervencijos apima psichologines terapijas (įskaitant kognityvinę elgesio terapiją), įsisąmoninimo (*ang. mindfulness*) praktikas, biogrįžtamąjį ryšį (*ang. biofeedback*), atsipalaidavimo ir judesio terapijas (pvz.: tai či, či gongą). Jų tikslas – stiprinti psichologinę savireguliaciją ir mažinti skausmo suvokimą bei nuovargį.

Apžvalgoje analizuota 61 atsitiktinių imčių tyrimai, kuriuose dalyvavo 4234 pacientai (daugiausiai moterys). Įrodymų kokybė buvo vertinama nuo žemos iki labai žemos, daug tyrimų pasižymėjo maža imtimi ir metodologiniu heterogeniškumu.

Atliktos analizės rezultatai parodė, kad psichologinės terapijos turėjo nedidelį, tačiau kliniškai reikšmingą trumpalaikį poveikį – pagerėjo fizinė funkcija, skausmas ir nuotaika po gydymo, daliai nauda išliko iki 3-6 mėnesių. Kitos mind-body intervencijos (įsisąmoninimo, judesio, atsipalaidavimo metodai, biofeedback) reikšmingos naudos neparodė, o jų efektyvumo įrodymai išliko nepakankami. Kai kuriuose judesio terapijos tyrimuose pasitaikė laikino skausmo sustiprėjimo epizodų.

Kalbant apie saugumą, rimtų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta, tačiau daugelyje tyrimų jie nebuvo registruojami. Psichologinės terapijos siejosi su dažnesniais pasitraukimais iš tyrimų, bet ne su didesne žalos rizika. Judesio programose rekomenduojamas atsargus krūvio didinimas ir individualus pritaikymas.

Apibendrinant, psichologinės terapijos yra perspektyviausios tarp mind-body metodų gydant fibromialgiją - jos gali per trumpą laiką sumažinti simptomus ir pagerinti savijautą. Kiti metodai kol kas neturi pakankamai patikimų įrodymų. Šios terapijos turėtų būti taikomos kaip papildomas, kompleksinio fibromialgijos valdymo elementas kartu su fiziniu aktyvumu, edukacija ir, prireikus, medikamentiniu gydymu (13).

3. COCHRANE DUOMENŲ BAZĖS APŽVALGOS IŠVADOS

Remiantis šių apžvalgų duomenimis, *fizinis aktyvumas ir farmakoterapija išlieka svarbiausiomis fibromialgijos valdymo priemonėmis*. Lankstumo (tempimo) pratimai neparodė kliniškai reikšmingo pranašumo prieš aerobinius pratimus, nors buvo gerai toleruojami ir gali būti taikomi kaip papildomas metodas. Mišrios pratimų programos (jungiančios aerobikos, jėgos ir lankstumo elementus) pasižymėjo nedideliu, bet palankiu poveikiu gyvenimo kokybei, fizinei funkcijai ir skausmo intensyvumui, todėl laikomos saugiu ir rekomenduotinu gydymo komponentu.

Tarp farmakologinių priemonių serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) – duloksetinas ir milnacipranas – suteikė vidutinę naudą daliai pacientų, mažindami skausmą ir gerindami emocinę būklę, tačiau jų poveikis miegui ir gyvenimo kokybei buvo ribotas. Pregabalinas taip pat veiksmingas tik daliai pacientų, ypač esant sripiam skausmui ir miego sutrikimams, bet dažnai sukelia mieguistumą ir svaigulį. Amitriptilinas gali reikšmingai sumažinti skausmą, tačiau jo poveikio įrodymai žemos kokybės, o šalutinis poveikis dažnas, todėl šį vaistą rekomenduojama taikyti atsargiai ir trumpam laikotarpiui. Tuo tarpu kombinuotas farmakoterapijos veiksmingumas išlieka neįrodytas, o oksikodonas, kanabinoidai, antipsichoziniai vaistai ir SSRI neparodė reikšmingos naudos fibromialgijos simptomams. SSRI gali būti naudingi tik esant gretutinei ligai - depresijai.

Apibendrinant galima teigti, kad nė vienas gydymo metodas nėra pakankamai veiksmingas kaip monoterapija, tačiau geriausi rezultatai pasiekiami taikant kompleksinį gydymą. Rekomenduojama derinti reguliarių fizinį aktyvumą (aerobinius ir jėgos pratimus) su individualiai paskirta farmakoterapija (SNRI, pregabalinu ar mažomis amitriptilino dozėmis), papildant edukacija, miego higienos ir psichologinės pagalbos priemonėmis. Tokia daugiakomponentė strategija šiuo metu laikoma veiksmingiausiu ir saugiausiu fibromialgijos valdymo būdu pagal naujausius Cochrane duomenų bazės duomenis.

Gydymo būdas/preparatas	Reikšmingiausias poveikis (-iai)	Rekomendacijos stiprumas	Rekomendacijos pobūdis
Kombinuota farmakoterapija (daugiau nei 2 vaistai)	Įrodymų nepakanka, pavieniai pranašumo įrodymai prieš monoterapiją	Trūksta įrodymų	Individuliai parenkama, kai nepakanka monoterapijos
Gabapentinas	Daliai pacientų reikšmingai sumažėja skausmas, dažni nepageidaujami reiškiniai – svaigimas, mieguistumas, edema	Silpnai už	Papildoma priemonė

Pregabalinas	Nauda tik daliai pacientų, dažnai pagerėja miego kokybė, kai kuriems akdienė veikla, daliai pacientų nepageidaujami reiškiniai – svaigimas, mieguistumas, edema	Silpnai už	Papildoma priemonė
Oksikodonas (+/- naloksonas)	Nėra patikimų įrodymų tarp žalos ir naudos santykio	Stipriai prieš	Nerekomenduojama
SNRI (duloksetinas, milnacipranas)	Daliai pacientų skausmo sumažėjimas ir bendros būklės pagerėjimas, dažni nepageidaujami reiškiniai - svaigimas, mieguistumas	Silpnai už	Papildoma priemonė
Antipsichotikai (kvetiapienas)	Įrodymai mažos kokybės, dažni nepageidaujami reiškiniai kaip mieguistumas, svorio augimas	Silpnai prieš	Individualiai pritaikoma
SSRI (citalopramas, fluoksetinas, paroksetinas)	Daliai pacientų – minimalus skausmo sumažėjimas, reikšmingesnis poveikis sergant gretutine liga-depresija	Silpnai prieš	Papildoma priemonė tik kartu sergant depresija
Amitriptilinas	Daliai pacientų stipriai sumažina skausmą, tačiau įrodymai mažos kokybės, dažni nepageidaujami reiškiniai – sedacija, anticholonerginės sistemos sutrikimai	Silpnai už	Papildoma priemonė
Lankstumo (tempimo) pratimai	Stebimas sąstingio sumažėjimas, didėja judesių amplitudė	Silpnai už (taikant kombinuotą gydymą)	Papildoma priemonė, neveiksminga kaip monoterapija
Mišrios pratimų programos (aerobika, jėgos ir lankstumo pratimai)	Stebima nauda skausmui ir kasdieniui veiklai, geras toleravimas, retai gali pasireikšti trumpalaikis	Stipriai už	Pagrindinis nefarmakologinis gydymo būdas

	simptomų pašmėjimas, ilgai neišsprendžiamas skausmas		
Kanabinoidai (nabilonas)	Įrodymų nepakanka	Silpnai prieš	Nerekomenduojama rutiniškai
Proto – kūno terapijos (<i>ang. mind-body therapy</i>): psichologinės terapijos, įsisaugojimo, biofeedback, judesio terapijos ir kt.	Nedidelė, tačiau kliniškai svarbi trumpalaikė nauda skausmui, funkcijai, nuotaikai, reti nepageidaujami reiškiniai	Silpnai už	Papildoma priemonė, dažniausiai kompleksinio gydymo dalis

lentelė 3. Cochrane duomenų bazės studijų gydymo rekomendacijos bei jų efektyvumas

V. NAUJAS VAISTAS FIBROMIALGIJOS GYDYMUI - CIKLOBENZAPRINO HIDROCHLORIDO SUBLINGUALIOS TABLETĖS

2025 m. rugpjūčio mėnesį Junginių Amerikos Valstijų organizacija FDA patvirtino naują vaistą fibromialgijai gydyti – *ciklobenzaprino hidrochlorido sublingualinės tabletės*. Tai pirmasis naujas šiai ligai gydyti patvirtintas preparatas po daugiau nei penkiolikos metų. Vaisto veiklioji medžiaga – *ciklobenzaprinas*, kuris yra vartojamas po liežuviu tirpstančia forma, užtikrinančia greitesnį pasisavinimą ir švelnesnį poveikį centrinei nervų sistemai. Ši farmacinė forma leidžia veikliajai medžiagai išvengti metabolizmo kepenyse ir greičiau pasiekti reikiamą koncentraciją kraujyje, todėl sumažėja mieguistumo ir bendro silpnumo rizika, kuri dažnai pasireiškėdavo vartojant įprastas tabletes peroraliai.

Ciklobenzaprino hidrochloridas veikia reguliuodamas nervinių impulsų perdavimą centrinėje nervų sistemoje ir padeda atkurti sutrikusius miego bei skausmo reguliavimo mechanizmus, kurie būdingi sergantiems fibromialgija. Pagrindinis šio preparato poveikis pasireiškia mažinant raumenų įtampą, skausmo intensyvumą bei gerinant miego kokybę. Kadangi dauguma fibromialgija sergančių pacientų kenčia dėl nemigos ir nuolatinio nuovargio, *ciklobenzaprino hidrochloridas* laikomas tinkamu pasirinkimu būtent tiems asmenims, kuriems svarbu atkurti miego ritmą ir pagerinti bendrą savijautą.

Vaisto veiksmingumas įrodytas dviejuose III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip tūkstantis pacientų. Tyrimai parodė, kad *ciklobenzaprino hidrochloridas* vartojusiųjų grupėje skausmo sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei placebo grupėje. Pastebėtas taip pat geresnis miego ir gyvenimo

kokybės įvertinimas, o poveikis išliko iš viso 14 savaičių gydymo laikotarpiu. Vaisto poveikis pradėdavo ryškėti jau per pirmąsias kelias vartojimo savaites.

Kalbant apie saugumą, dažniausiai pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai buvo burnos džiūvimas, laikinas dilgčiojimo pojūtis po liežuvio, galvos svaigimas ir mieguistumas. Dauguma nepageidaujamų reiškinių buvo trumpalaikiai ir išnyko tęsiant gydymą. Sunkių reakcijų ar rimtų komplikacijų klinikiniuose tyrimuose nenustatyta, todėl *ciklobenzaprino hidrochloridas* laikomas gerai toleruojamu ir saugiu vaistu. Vis dėlto gydymo pradžioje rekomenduojama atsargiai vertinti paciento atsaką į gydymą, ypač jei kartu vartojami kiti nervų sistemą veikiantys vaistai.

Ciklobenzaprino hidrochloridas skirtas suaugusiems pacientams sergantiems fibromialgija, kai dominuoja raumenų skausmas, miego sutrikimai ir nuolatinis nuovargis. Jis vartojamas vieną kartą per parą, vakare prieš miegą, kad poveikis pasireikštų nakties metu, o ryte sumažėtų skausmo pojūtis bei pagerėtų darbingumo lygis.

Apibendrinant, *ciklobenzaprino hidrochloridas* yra naujas, ne opioidinis vaistas, kuris suteikia alternatyvą pacientams, kuriems kiti gydymo metodai buvo nepakankamai veiksmingi. Jo privalumas – gebėjimas pagerinti miego kokybę ir sumažinti skausmą, tuo pačiu išvengiant stipresnių centrinių šalutinių poveikių. Šis preparatas rekomenduojamas kaip kombinuoto fibromialgijos gydymo dalis, derinant su fizinio aktyvumo, psichologinės pagalbos ir edukacijos priemonėmis (15).

LITERATŪRINĖS ANALIZĖS REZULTATAI IR IŠVADOS

Atlikta literatūros analizė parodė, kad fibromialgijos gydymas išlieka sudėtingas dėl riboto atskirų intervencijų veiksmingumo ir didelio pacientų heterogeniškumo. Tiek EULAR rekomendacijos, tiek sisteminės apžvalgos ir metaanalizės pabrėžia, jog nė vienas gydymo metodas nėra pakankamai efektyvus kaip monoterapija, todėl pagrįstu laikomas daugiakomponentis, individualizuotas gydymo modelis (2,16–28,28–103,105).

PubMed duomenų bazės analizė parodė, kad daugiausia įrodymų turi nefarmakologinės priemonės. Reguliarus, palaipsniui didinamas fizinio krūvio aktyvumas (aerobiniai, jėgos, mišrūs pratimai, vandens terapija) siejamas su geresne fizine funkcija, mažesniu nuovargiu ir bendros savijautos pagerėjimu, nors skausmo sumažėjimas dažnai būna vidutinio dydžio (76–85,87–90). Psichologinės intervencijos, ypač kognityvinė elgesio terapija, reikšmingai mažina su skausmu susijusį emocinį distresą, pagerina funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę, o dalis tyrimų rodo ir objektyvius smegenų funkcinio ryšio pokyčius (25–28,104). Priėmimo ir įsipareigojimo terapija, įsisąmoninimu pagrįstos bei skaitmeninės intervencijos laikomos perspektyviomis, tačiau dažniausiai rekomenduojamos kaip papildomos priemonės (29–32).

Farmakologinio gydymo analizė parodė, kad dažniausiai taikomi vaistai – duloksetinas, pregabalinas ir milnacipranas – turi statistiškai reikšmingą, bet kliniškai ribotą poveikį. Sisteminių apžvalgų duomenimis, ryškų (>50 %) skausmo sumažėjimą pasiekia tik nedidelė dalis pacientų, o ilgalaikio veiksmingumo įrodymai išlieka nepakankami (16–21). Amitriptilinas kai kuriems pacientams gali sumažinti skausmą ir pagerinti miegą, tačiau įrodymų kokybė vertinama kaip žema, o nepageidaujamo reiškiniai dažni (9). Kombinuota farmakoterapija, remiantis Cochrane apžvalga, šiuo metu neturi pakankamai patikimos įrodymų bazės, kuri rekomenduotų šį gydymo būdą praktikoje (102).

Cochrane duomenų bazės analizė patvirtino, kad opioidai, kanabidoidai, antipsichoziniai vaistai ir SSRI neturi pakankamo veiksmingumo fibromialgijos simptomams gydyti arba jų naudos ir rizikos santykis yra nepalankus (4–6,12). Tai sutampa su EULAR ir HAS gairėse pateikiamu atsargiu požiūriu į farmakoterapijos plėtrą (3,14).

Papildomos ir alternatyvios priemonės, tokios kaip akupunktūra, neuromoduliacija, mikrobiotos moduliavimas, šviesos terapija, hiperbarinė oksigenacija, mitybos intervencijos ir nutraceutikai, parodė tam tikrą teigiamą poveikį atskiroms simptomų sritims, tačiau dažniausiai šie metodai pasižymi vidutinio dydžio, trumpalaikiu arba selektyviu efektu (28,53,54,56,57,59,61–63,65–75,90). Dėl ribotų duomenų jie rekomenduojami tik individualiais atvejais arba kaip papildomos priemonės.

Analizuojant nacionalines gaires nustatytas, kad Prancūzijos HAS rekomendacijos iš esmės atitinka EULAR gydymo principus, tačiau labiau orientuotos į klinikinę praktiką, paciento ligos kelią, gydymo koordinavimą ir svarbų šeimos gydytojo vaidmenį gydymo procese (14). Tai pabrėžia ne tik gydymo pasirinkimą, bet ir organizacinius fibromialgijos valdymo aspektus.

Atliekant literatūros apžvalgą taip pat sužinota apie patvirtintą naują vaistą fibromialgijos gydymui – 2025 m. FDA patvirtintas ciklobenzaprino hidrochloridas sublingualių tablečių forma (Tonmya). Klinikiniai tyrimai parodė reikšmingą skausmo ir miego kokybės pagerėjimą, vartojant šį vaistą, o farmacinė forma leidžia sumažinti dalį anksčiau būdingų nepageidaujamų reiškinių (15). Vis dėlto ilgalaikė šio vaisto vieta klinikinėse gairėse dar turės būti įvertinta ateities tyrimuose.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Birkinshaw H, Friedrich C, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2024 Oct;28(62):1–155. doi:10.3310/MKRT2948 PubMed PMID: 39367772; PubMed Central PMCID: PMC11474957.
2. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Egualé T. Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration-Approved Treatments for Fibromyalgia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2212939. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12939 PubMed PMID: 35587348; PubMed Central PMCID: PMC9121190.
3. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318–28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724
4. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults - Gaskell, H - 2016 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012329/full>
5. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia - Welsch, P - 2018 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010292.pub2/full>
6. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults - Walitt, B - 2016 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011804.pub2/full>
7. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults - Cording, M - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008244.pub3/full>
8. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome - Walitt, B - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011735/full>
9. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults - Moore, RA - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011824/full>
10. Kim SY, Busch AJ, Overend TJ, Schachter CL, Spuy I van der, Boden C, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia - Kim, SY - 2019 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Sep 30]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013419/full>
11. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia - Bidonde, J - 2019 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Sep 30]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013340/full>

12. Cannabinoids for fibromyalgia - Walitt, B - 2016 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011694.pub2/full>
13. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia - Theadom, A - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001980.pub3/full>
14. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2025 Dec 14]. Fibromyalgie de l'adulte : Conduite diagnostique et stratégie thérapeutique. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3634512/fr/fibromyalgie-de-l-adulte-conduite-diagnostique-et-strategie-therapeutique
15. Tonix Pharmaceuticals Holding Corp. [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 28]. Tonix Pharmaceuticals Announces FDA Approval of TonmyaTM (cyclobenzaprine HCl sublingual tablets) for the Treatment of Fibromyalgia. Available from: <https://ir.tonixpharma.com/news-events/press-releases/detail/1585/tonix-pharmaceuticals-announces-fda-approval-of>
16. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Baroncini A, Bell A, Colarossi G. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2023 Jul 17;18(1):504. doi:10.1186/s13018-023-03995-z PubMed PMID: 37461044; PubMed Central PMCID: PMC10351165.
17. Pickering G, Macian N, Delage N, Picard P, Cardot JM, Sickout-Arondo S, et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2485–96. doi:10.2147/DDDT.S162810 PubMed PMID: 30127596; PubMed Central PMCID: PMC6089099.
18. Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, Tenze G, Aljalloud A, Colarossi G. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Jul 15;12(1):12148. doi:10.1038/s41598-022-16146-x PubMed PMID: 35840702; PubMed Central PMCID: PMC9287452.
19. Moore A, Bidonde J, Fisher E, Häuser W, Bell RF, Perrot S, et al. Effectiveness of pharmacological therapies for fibromyalgia syndrome in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Rheumatol Oxf Engl*. 2025 May 1;64(5):2385–94. doi:10.1093/rheumatology/keae707 PubMed PMID: 39705187; PubMed Central PMCID: PMC12048062.
20. Bruun KD, Christensen R, Amris K, Blichfeldt-Eckhardt MR, Bye-Møller L, Henriksen M, et al. Effect of Naltrexone on Spinal and Supraspinal Pain Mechanisms and Functional Capacity in Women with Fibromyalgia: Exploratory Outcomes from the Randomized Placebo-Controlled FINAL Trial. *CNS Drugs*. 2025 Jul;39(7):685–92. doi:10.1007/s40263-025-01183-7 PubMed PMID: 40214857; PubMed Central PMCID: PMC12165890.
21. Roehrs T, Withrow D, Koshorek G, Verkler J, Bazan L, Roth T. Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2020 Mar 15;16(3):415–21. doi:10.5664/jcsm.8220 PubMed PMID: 31992394; PubMed Central PMCID: PMC7075085.

22. Pearson J, Coggins J, Derham S, Russell J, Walsh NE, Lenguerrand E, et al. A feasibility randomised controlled trial of a Fibromyalgia Self-management Programme for adults in a community setting with a nested qualitative study (FALCON). *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Jul 11;23(1):656. doi:10.1186/s12891-022-05529-w PubMed PMID: 35820832; PubMed Central PMCID: PMC9274955.
23. Hedman-Lagerlöf M, Hedman-Lagerlöf E, Buhrman M, Axelsson E. Cost-effectiveness and cost-utility of exposure-based vs. traditional cognitive behavior therapy for fibromyalgia: Results from a randomized controlled trial. *J Pain*. 2025 May;30:105375. doi:10.1016/j.jpain.2025.105375 PubMed PMID: 40107589.
24. Hedman-Lagerlöf M, Gasslander N, Ahnlund Hoffmann A, Bragesjö M, Etzell A, Ezra S, et al. Effect of exposure-based vs traditional cognitive behavior therapy for fibromyalgia: a two-site single-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2024 Jun 1;165(6):1278–88. doi:10.1097/j.pain.0000000000003128 PubMed PMID: 38131181; PubMed Central PMCID: PMC11090030.
25. McCrae CS, Curtis AF, Craggs J, Deroche C, Sahota P, Siva C, et al. Protocol for the impact of CBT for insomnia on pain symptoms and central sensitisation in fibromyalgia: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Sep 15;10(9):e033760. doi:10.1136/bmjopen-2019-033760 PubMed PMID: 32933953; PubMed Central PMCID: PMC7493102.
26. McCrae CS, Mundt JM, Curtis AF, Craggs JG, O'Shea AM, Staud R, et al. Gray Matter Changes Following Cognitive Behavioral Therapy for Patients With Comorbid Fibromyalgia and Insomnia: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2018 Sep 15;14(9):1595–603. doi:10.5664/jcsm.7344 PubMed PMID: 30176973; PubMed Central PMCID: PMC6134244.
27. Lazaridou A, Kim J, Cahalan CM, Loggia ML, Franceschelli O, Berna C, et al. Effects of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on Brain Connectivity Supporting Catastrophizing in Fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2017 Mar;33(3):215–21. doi:10.1097/AJP.0000000000000422 PubMed PMID: 27518491; PubMed Central PMCID: PMC5296218.
28. Martinez-Calderon J, García-Muñoz C, Rufo-Barbero C, Matias-Soto J, Cano-García FJ. Acceptance and Commitment Therapy for Chronic Pain: An Overview of Systematic Reviews with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Pain*. 2024 Mar;25(3):595–617. doi:10.1016/j.jpain.2023.09.013 PubMed PMID: 37748597.
29. Catella S, Gendreau RM, Kraus AC, Vega N, Rosenbluth MJ, Soefje S, et al. Self-guided digital acceptance and commitment therapy for fibromyalgia management: results of a randomized, active-controlled, phase II pilot clinical trial. *J Behav Med*. 2024 Feb;47(1):27–42. doi:10.1007/s10865-023-00429-3 PubMed PMID: 37382794; PubMed Central PMCID: PMC10867073.
30. Haugmark T, Hagen KB, Provan SA, Smedslund G, Zangi HA. Effects of a mindfulness-based and acceptance-based group programme followed by physical activity for patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Jun 29;11(6):e046943. doi:10.1136/bmjopen-2020-046943 PubMed PMID: 34187823; PubMed Central PMCID: PMC8245472.

31. Montero-Marin J, Andrés-Rodríguez L, Tops M, Luciano JV, Navarro-Gil M, Feliu-Soler A, et al. Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15639. doi:10.1038/s41598-019-52260-z PubMed PMID: 31666651; PubMed Central PMCID: PMC6821772.
32. Romeo A, Di Tella M, Perutelli V, Galli F, Geminiani GC, Castelli L. A randomised pilot study comparing brief psychodynamic therapy with cognitive-behavioural therapy in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Psychiatr Res*. 2025 Oct;190:145–53. doi:10.1016/j.jpsychires.2025.07.037 PubMed PMID: 40774114.
33. Kaleth AS, Slaven JE, Ang DC. Obesity Moderates the Effects of Motivational Interviewing Treatment Outcomes in Fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2018 Jan;34(1):76–81. doi:10.1097/AJP.0000000000000500 PubMed PMID: 28272119; PubMed Central PMCID: PMC5831245.
34. Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, Torres IL da S, Fregni F, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017 Mar 9;7(1):135. doi:10.1038/s41598-017-00185-w PubMed PMID: 28273933; PubMed Central PMCID: PMC5427889.
35. Caumo W, Alves RL, Vicuña P, Alves CF da S, Ramalho L, Sanches PRS, et al. Impact of Bifrontal Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation in Pain Catastrophizing and Disability due to Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study. *J Pain*. 2022 Apr;23(4):641–56. doi:10.1016/j.jpain.2021.11.002 PubMed PMID: 34785366.
36. Jornada MN da, Antunes LC, Alves C, Torres ILS, Fregni F, S Sanches PR, et al. Impact of multiple-session home-based transcranial direct current stimulation (M-HB-tDCS) on eating behavior in fibromyalgia: A factorial randomized clinical trial. *Brain Stimulat*. 2024;17(2):152–62. doi:10.1016/j.brs.2024.02.001 PubMed PMID: 38336340.
37. Lopes Alves R, Zortea M, Vicuña Serrano P, Laranjeira VDS, Franceschini Tocchetto B, Ramalho L, et al. Modulation of neural networks and symptom correlated in fibromyalgia: A randomized double-blind multi-group explanatory clinical trial of home-based transcranial direct current stimulation. *PloS One*. 2024;19(11):e0288830. doi:10.1371/journal.pone.0288830 PubMed PMID: 39536019; PubMed Central PMCID: PMC11560039.
38. Ramasawmy P, Antal A, Gamboa Arana OL, Petzke F, Kästner A. Adding Anodal Transcranial Direct Current Stimulation to Mindfulness Meditation Abolishes Mindfulness-Induced Improvements in Emotion Regulation in Fibromyalgia: A Responder Analysis. *Clin J Pain*. 2025 Nov 1;41(11):e1319. doi:10.1097/AJP.0000000000001319 PubMed PMID: 40772698; PubMed Central PMCID: PMC12509452.
39. Ramasawmy P, Gamboa Arana OL, Mai TT, Heim LC, Schumann SE, Fechner E, et al. No add-on therapeutic benefit of at-home anodal tDCS of the primary motor cortex to mindfulness meditation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2024 Aug;164:168–79. doi:10.1016/j.clinph.2024.05.018 PubMed PMID: 38901112.

40. Cheng CM, Wang SJ, Su TP, Chen MH, Hsieh JC, Ho ST, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on modified 2010 criteria-diagnosed fibromyalgia: Pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73(4):187–93. doi:10.1111/pcn.12812 PubMed PMID: 30588705.
41. Lins CC, Fonseca AS, Martins PN, Oliveira JCB, Fernandes AM, Baptista AF, et al. Investigation of predictors of pain relief with high-frequency repetitive motor cortex transcranial magnetic stimulation among people with fibromyalgia. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2025 Nov;55(6):103109. doi:10.1016/j.neucli.2025.103109 PubMed PMID: 41046849.
42. Silva VA, Baptista AF, Fonseca AS, Carneiro AM, Brunoni AR, Carrilho PEM, et al. Motor cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia: a multicentre randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2025 Jun;134(6):1756–64. doi:10.1016/j.bja.2024.12.045 PubMed PMID: 40087077; PubMed Central PMCID: PMC12106861.
43. Anderson L, De Ridder D, Glue P, Mani R, van Sleuwen C, Smith M, et al. A safety and feasibility randomized placebo controlled trial exploring electroencephalographic effective connectivity neurofeedback treatment for fibromyalgia. *Sci Rep*. 2025 Jan 2;15(1):209. doi:10.1038/s41598-024-83776-8 PubMed PMID: 39747930; PubMed Central PMCID: PMC11696880.
44. Udina-Cortés C, Fernández-Carnero J, Romano AA, Cuenca-Zaldívar JN, Villafañe JH, Castro-Marrero J, et al. Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 18;99(51):e23785. doi:10.1097/MD.00000000000023785 PubMed PMID: 33371148; PubMed Central PMCID: PMC7748312.
45. Or-Borichev A, Lerner Y, Hamrani Y, Gurevitch G, Mor N, Doron M, et al. Targeted limbic self-neuromodulation for alleviating central sensitization symptoms in fibromyalgia. *BMC Med*. 2025 May 28;23(1):304. doi:10.1186/s12916-025-04138-3 PubMed PMID: 40437546; PubMed Central PMCID: PMC12121213.
46. Ahmed S, Plazier M, Ost J, Stassijns G, Deleye S, Ceysens S, et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study. *BMC Neurol*. 2018 Nov 12;18(1):191. doi:10.1186/s12883-018-1190-5 PubMed PMID: 30419855; PubMed Central PMCID: PMC6233518.
47. Saeed Ali H, Khanmohammadi R, Arabameri E, Shaw I, Shaw BS. Effect of Baduanjin Qigong and transcranial direct current stimulation on quality of sleep and disease impact in elderly patients with fibromyalgia: a randomised, sham-controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2025 Jun;43(6):1040–8. doi:10.55563/clinexprheumatol/4e5i45 PubMed PMID: 40470570.
48. Rodríguez-Domínguez ÁJ, Rebollo-Salas M, Chillón-Martínez R, Cardellat-González M, Blanco-Heras L, Jiménez-Rejano JJ. Pain Neuroscience Education and Resistance Training in Women With Fibromyalgia: A Randomized Control Pilot Study. *Pain Res Manag*. 2025;2025:7550108. doi:10.1155/prm/7550108 PubMed PMID: 40686548; PubMed Central PMCID: PMC12271695.

49. Clark S, Martin F, McGowan RTS, Smidt J, Anderson R, Wang L, et al. The Impact of a 20-Minute Animal-Assisted Activity Session on the Physiological and Emotional States in Patients With Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 2020 Nov;95(11):2442–61. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.037 PubMed PMID: 32819740.
50. Borze Ursu TF, Pallag A, Tarcău E, Ciobanu DI, Andronie-Cioară FL, Nistor-Cseppento CD, et al. The Impact of Standard Care Versus Intrinsic Relaxation at Home on Physiological Parameters in Patients with Fibromyalgia: A Comparative Cohort Study from Romania. *Med Kaunas Lith.* 2025 Feb 7;61(2):285. doi:10.3390/medicina61020285 PubMed PMID: 40005402; PubMed Central PMCID: PMC11857142.
51. Mist SD, Jones KD. Randomized Controlled Trial of Acupuncture for Women with Fibromyalgia: Group Acupuncture with Traditional Chinese Medicine Diagnosis-Based Point Selection. *Pain Med Malden Mass.* 2018 Sep 1;19(9):1862–71. doi:10.1093/pm/pnx322 PubMed PMID: 29447382; PubMed Central PMCID: PMC6127237.
52. Mawla I, Ichescu E, Zöllner HJ, Edden RAE, Chenevert T, Buchtel H, et al. Greater Somatosensory Afference With Acupuncture Increases Primary Somatosensory Connectivity and Alleviates Fibromyalgia Pain via Insular γ -Aminobutyric Acid: A Randomized Neuroimaging Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2021 Jul;73(7):1318–28. doi:10.1002/art.41620 PubMed PMID: 33314799; PubMed Central PMCID: PMC8197768.
53. Zucker NA, Tsodikov A, Mist SD, Cina S, Napadow V, Harris RE. Evoked Pressure Pain Sensitivity Is Associated with Differential Analgesic Response to Verum and Sham Acupuncture in Fibromyalgia. *Pain Med Malden Mass.* 2017 Aug 1;18(8):1582–92. doi:10.1093/pm/pnx001 PubMed PMID: 28340147; PubMed Central PMCID: PMC6279294.
54. Murphy AE, Buchtel H, Mawla I, Ichescu E, Larkin T, Harte SE, et al. Temporal Summation but Not Expectations of Pain Relief Predict Response to Acupuncture Treatment in Fibromyalgia. *J Pain.* 2024 Oct;25(10):104622. doi:10.1016/j.jpain.2024.104622 PubMed PMID: 38986891.
55. Li Y, Wang YD, Li ZH, Wu SY, Long M, Jiao J. Warm acupuncture for fibromyalgia with increased cold sensitivity: a cross-over randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2025 Jun;43(6):1062–8. doi:10.55563/clinexprheumatol/r9v8e7 PubMed PMID: 40314996.
56. Huang MC, Yen HR, Lin CL, Lee YC, Sun MF, Wu MY. Acupuncture decreased the risk of stroke among patients with fibromyalgia in Taiwan: A nationwide matched cohort study. *PloS One.* 2020;15(10):e0239703. doi:10.1371/journal.pone.0239703 PubMed PMID: 33002009; PubMed Central PMCID: PMC7529290.
57. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019 Apr;160(4):860–9. doi:10.1097/j.pain.0000000000001464 PubMed PMID: 30585986; PubMed Central PMCID: PMC6430597.
58. Maindet C, Minier L, Chipon E, Véloso M, Dumolard A, Barmaki M, et al. Millimetre wave-based neuromodulation combined with coaching improves quality of life in fibromyalgia patients: A 9-month prospective, multicenter, open, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2025

Mar 7;104(10):e41706. doi:10.1097/MD.00000000000041706 PubMed PMID: 40068068; PubMed Central PMCID: PMC11902983.

59. Kircali S, Özcan ÖÖ, Karahan M. Pain neuroscience education and motor imagery-based exercise protocol for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2024 Sep;14(9):e70013. doi:10.1002/brb3.70013 PubMed PMID: 39262170; PubMed Central PMCID: PMC11391019.
60. Zhang C, Zhang P, Zhao Y, Liu Y, Hu Y, Zhu Z, et al. The Effect of a Remote Network Technology Supervised Exercise Program Combined With Drug Treatment for Fibromyalgia: Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2025 Jun 26;27:e71624. doi:10.2196/71624 PubMed PMID: 40570164; PubMed Central PMCID: PMC12225743.
61. Burgess HJ, Bahl S, Wilensky K, Spence E, Jouppi RJ, Rizvydeen M, et al. A 4-week morning light treatment with stable sleep timing for individuals with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain Med Malden Mass.* 2023 Jul 5;24(7):787–95. doi:10.1093/pm/pnad007 PubMed PMID: 36715638; PubMed Central PMCID: PMC10321765.
62. Hou Q, Zhang J, Su Z, Wang X, Fang H, Qian S, et al. Clinical Trial of Ozonated Water Enema for the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind Trial. *Pain Physician.* 2025 Jan;28(1):E13–22. PubMed PMID: 39903016.
63. Fang H, Hou Q, Zhang W, Su Z, Zhang J, Li J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves Clinical Symptoms of Fibromyalgia: An Open-Label, Randomized, Nonplacebo-Controlled Study. *J Pain.* 2024 Sep;25(9):104535. doi:10.1016/j.jpain.2024.104535 PubMed PMID: 38663650.
64. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 26;17(7):2227. doi:10.3390/ijerph17072227 PubMed PMID: 32224987; PubMed Central PMCID: PMC7178091.
65. Carrasco-Querol N, Cabricano-Canga L, Bueno Hernández N, Martín-Borràs C, Gonçalves AQ, Vila-Martí A, et al. Effectiveness of the SYNCHRONIZE + Brief Intervention in Improving Mediterranean Diet Adherence, Nutritional Quality and Intake Pattern in Persons with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome. *Nutrients.* 2024 Dec 24;17(1):11. doi:10.3390/nu17010011 PubMed PMID: 39796445; PubMed Central PMCID: PMC11723387.
66. Roman P, Estévez AF, Miras A, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Vivas AB, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep.* 2018 Jul 19;8(1):10965. doi:10.1038/s41598-018-29388-5 PubMed PMID: 30026567; PubMed Central PMCID: PMC6053373.
67. Ilari S, Nucera S, Malafoglia V, Proietti S, Passacatini LC, Caminiti R, et al. Does Vitamin D Supplementation Impact Fibromyalgia-Related Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2025 Oct 15;17(20):3232. doi:10.3390/nu17203232 PubMed PMID: 41156485; PubMed Central PMCID: PMC12567182.

68. de la Cruz Cazorla S, Blanco S, Rus A, Molina-Ortega FJ, Ocaña E, Hernández R, et al. Nutraceutical Supplementation as a Potential Non-Drug Treatment for Fibromyalgia: Effects on Lipid Profile, Oxidative Status, and Quality of Life. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 14;25(18):9935. doi:10.3390/ijms25189935 PubMed PMID: 39337423; PubMed Central PMCID: PMC11432491.
69. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Muñoz-Gómez E, Mollà-Casanova S, Gimeno-Mallench L, et al. Effects of a low-pressure hyperbaric oxygen therapy on psychological constructs related to pain and quality of life in women with fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Med Clin (Barc)*. 2024 Jun 14;162(11):516–22. doi:10.1016/j.medcli.2023.12.016 PubMed PMID: 38383268.
70. Boussi-Gross R, Catalogna M, Lang E, Shamaï Z, Ablin JN, Aloush V, et al. Hyperbaric oxygen therapy vs. pharmacological intervention in adults with fibromyalgia related to childhood sexual abuse: prospective, randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2024 May 21;14(1):11599. doi:10.1038/s41598-024-62161-5 PubMed PMID: 38773296; PubMed Central PMCID: PMC11109175.
71. Nelli A, Wright MC, Gulur P. Green Light-Based Analgesia - Novel Nonpharmacological Approach to Fibromyalgia Pain: A Pilot Study. *Pain Physician*. 2023 Jul;26(4):403–10. PubMed PMID: 37535780.
72. de Souza RCV, de Sousa ET, Scudine KGO, Meira UM, de Oliveira E Silva EM, Gomes ACA, et al. Low-level laser therapy and anesthetic infiltration for orofacial pain in patients with fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2018 Jan 1;23(1):e65–71. doi:10.4317/medoral.21965 PubMed PMID: 29274162; PubMed Central PMCID: PMC5822542.
73. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int*. 2018 Dec;38(12):2243–50. doi:10.1007/s00296-018-4176-0 PubMed PMID: 30353267; PubMed Central PMCID: PMC6223856.
74. Carrasco-Vega E, Guiducci S, Nacci F, Bellando Randone S, Bevilacqua C, Gonzalez-Sanchez M, et al. Efficacy of physiotherapy treatment in medium and long term in adults with fibromyalgia: an umbrella of systematic reviews. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Jun;42(6):1248–61. doi:10.55563/clinexprheumatol/ctfuqe PubMed PMID: 38966940.
75. Couto N, Monteiro D, Cid L, Bento T. Effect of different types of exercise in adult subjects with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Sci Rep*. 2022 Jun 20;12(1):10391. doi:10.1038/s41598-022-14213-x PubMed PMID: 35725780; PubMed Central PMCID: PMC9209512.
76. Gentile E, Quitadamo SG, Clemente L, Bonavolontà V, Lombardi R, Lauria G, et al. A multicomponent physical activity home-based intervention for fibromyalgia patients: effects on clinical and skin biopsy features. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Jun;42(6):1156–63. doi:10.55563/clinexprheumatol/iukp4c PubMed PMID: 38019150.
77. Timurtaş E, Hüzmeli İ, Demirbüken İ, Polat MG. Clinical outcomes of asynchronous telerehabilitation through a mobile app are equivalent to synchronous telerehabilitation in patients with fibromyalgia: a randomized control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025 Feb 4;26(1):118.

doi:10.1186/s12891-025-08377-6 PubMed PMID: 39905353; PubMed Central PMCID: PMC11796233.

78. Hernando-Garijo I, Ceballos-Laita L, Mingo-Gómez MT, Medrano-de-la-Fuente R, Estébanez-de-Miguel E, Martínez-Pérez MN, et al. Immediate Effects of a Telerehabilitation Program Based on Aerobic Exercise in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 20;18(4):2075. doi:10.3390/ijerph18042075 PubMed PMID: 33672691; PubMed Central PMCID: PMC7924356.
79. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF. Are There Interindividual Differences in Anxiety as a Result of Aerobic Exercise Training in Adults With Fibromyalgia? An Ancillary Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Sep;103(9):1858–65. doi:10.1016/j.apmr.2021.12.019 PubMed PMID: 35051402; PubMed Central PMCID: PMC9288562.
80. Merriwether EN, Frey-Law LA, Rakel BA, Zimmerman MB, Dailey DL, Vance CGT, et al. Physical activity is related to function and fatigue but not pain in women with fibromyalgia: baseline analyses from the Fibromyalgia Activity Study with TENS (FAST). *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 29;20(1):199. doi:10.1186/s13075-018-1671-3 PubMed PMID: 30157911; PubMed Central PMCID: PMC6116369.
81. Norouzi E, Hosseini F, Vaezmosavi M, Gerber M, Pühse U, Brand S. Zumba dancing and aerobic exercise can improve working memory, motor function, and depressive symptoms in female patients with Fibromyalgia. *Eur J Sport Sci*. 2020 Aug;20(7):981–91. doi:10.1080/17461391.2019.1683610 PubMed PMID: 31630663.
82. Zure M, Topaloğlu M, Arman S, Ketenci A. The effect of blood flow restricted aerobic exercise training on pain, functional status, quality of life and hormonal response to exercise in fibromyalgia patients: a randomized double-blind study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2025 Jun;61(3):564–71. doi:10.23736/S1973-9087.25.08817-3 PubMed PMID: 40433671; PubMed Central PMCID: PMC12405945.
83. Bjersing JL, Larsson A, Palstam A, Ernberg M, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, et al. Benefits of resistance exercise in lean women with fibromyalgia: involvement of IGF-1 and leptin. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Mar 14;18(1):106. doi:10.1186/s12891-017-1477-5 PubMed PMID: 28288611; PubMed Central PMCID: PMC5348801.
84. Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, Santo AS, Sauer J, Mango P, et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):663–70. doi:10.23736/S1973-9087.17.04876-6 PubMed PMID: 29185675.
85. Park HK, Song MK, Kim DJ, Choi IS, Han JY. Comparison of core muscle strengthening exercise and stretching exercise in middle-aged women with fibromyalgia: A randomized, single-blind, controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 17;100(50):e27854. doi:10.1097/MD.00000000000027854 PubMed PMID: 34918634; PubMed Central PMCID: PMC8677952.

86. Şevgin Ö, Buğday B, Aydoğan Baykara R, Günendi G, Akkurt B, Atasoy H, et al. Efficacy of different exercises in women with fibromyalgia syndrome: a randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2025 Jun;43(6):1010–8. doi:10.55563/clinexprheumatol/uol8so PubMed PMID: 39946182.
87. Bravo C, Rubí-Carnacea F, Colomo I, Sánchez-de-la-Torre M, Fernández-Lago H, Climent-Sanz C. Aquatic therapy improves self-reported sleep quality in fibromyalgia patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2024 May;28(2):565–83. doi:10.1007/s11325-023-02933-x PubMed PMID: 37847348; PubMed Central PMCID: PMC11136798.
88. Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, Tamburús NY, Silva E. Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019 Feb;55(1):79–88. doi:10.23736/S1973-9087.18.05041-4 PubMed PMID: 29984564.
89. Rivas Neira S, Pasqual Marques A, Fernández Cervantes R, Seoane Pillado MT, Vivas Costa J. Efficacy of aquatic vs land-based therapy for pain management in women with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2024 Jun;123:91–101. doi:10.1016/j.physio.2024.02.005 PubMed PMID: 38447497.
90. Maindet C, Maire A, Vermorel C, Cracowski C, Rolland C, Forestier R, et al. Spa Therapy for the Treatment of Fibromyalgia: An Open, Randomized Multicenter Trial. *J Pain*. 2021 Aug;22(8):940–51. doi:10.1016/j.jpain.2021.02.010 PubMed PMID: 33677113.
91. Matsutani LA, Sousa do Espírito Santo A de, Ciscato M, Yuan SLK, Marques AP. Global posture reeducation compared with segmental muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Jun 7;24(1):384. doi:10.1186/s13063-023-07422-w PubMed PMID: 37280637; PubMed Central PMCID: PMC10245603.
92. Cabezas-Yagüe E, Martínez-Pozas O, Gozalo-Pascual R, Muñoz Blanco E, Lopez Paños R, Jiménez-Ortega L, et al. Comparative effectiveness of Maitland Spinal Mobilization versus myofascial techniques on pain and symptom severity in women with Fibromyalgia syndrome: A quasi-randomized clinical trial with 3-month follow up. *Musculoskelet Sci Pract*. 2024 Oct;73:103160. doi:10.1016/j.msksp.2024.103160 PubMed PMID: 39182326.
93. Berardi G, Dailey DL, Chimenti R, Merriwether E, Vance CGT, Rakel BA, et al. Influence of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on Pressure Pain Thresholds and Conditioned Pain Modulation in a Randomized Controlled Trial in Women With Fibromyalgia. *J Pain*. 2024 Jun;25(6):104452. doi:10.1016/j.jpain.2023.12.009 PubMed PMID: 38154621; PubMed Central PMCID: PMC11128356.
94. Dailey DL, Vance CGT, Rakel BA, Zimmerman MB, Embree J, Merriwether EN, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Movement-Evoked Pain and Fatigue: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2020 May;72(5):824–36. doi:10.1002/art.41170 PubMed PMID: 31738014; PubMed Central PMCID: PMC7188591.
95. Elbasti MS, Baglan Yentur S. Comparison of the effects of neuromuscular electrical stimulation plus conventional treatment to those of conventional treatment alone in patients with fibromyalgia: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Aug 15;104(33):e43933.

doi:10.1097/MD.00000000000043933 PubMed PMID: 40826799; PubMed Central PMCID: PMC12366937.

96. Pujol J, Ramos-López D, Blanco-Hinojo L, Pujol G, Ortiz H, Martínez-Vilavella G, et al. Testing the effects of gentle vibrotactile stimulation on symptom relief in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jun 14;21(1):148. doi:10.1186/s13075-019-1932-9 PubMed PMID: 31200775; PubMed Central PMCID: PMC6570892.
97. Mattar JG, Chalah MA, Ouerchefani N, Sorel M, Le Guilloux J, Lefaucheur JP, et al. The effect of the EXOPULSE Mollii Suit on pain and fibromyalgia-related symptoms-A randomized sham-controlled crossover trial. *Eur J Pain Lond Engl*. 2025 Feb;29(2):e4729. doi:10.1002/ejp.4729 PubMed PMID: 39291602; PubMed Central PMCID: PMC11671316.
98. Bernardi L, Bertuccelli M, Formaggio E, Rubega M, Bosco G, Tenconi E, et al. Beyond physiotherapy and pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome: tailored tACS as a new therapeutic tool. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Feb;271(1):199–210. doi:10.1007/s00406-020-01214-y PubMed PMID: 33237361; PubMed Central PMCID: PMC7867558.
99. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ*. 2018 Mar 21;360:k851. doi:10.1136/bmj.k851 PubMed PMID: 29563100; PubMed Central PMCID: PMC5861462.
100. Wong A, Figueroa A, Sanchez-Gonzalez MA, Son WM, Chernykh O, Park SY. Effectiveness of Tai Chi on Cardiac Autonomic Function and Symptomatology in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *J Aging Phys Act*. 2018 Apr 1;26(2):214–21. doi:10.1123/japa.2017-0038 PubMed PMID: 28657825.
101. Serrat M, Navarrete J, Rodríguez-Freire C, Royuela-Colomer E, Almirall M, Nieto R, et al. The feasibility and acceptability of outdoor sessions as an add-on of an online multicomponent program (FIBROWALK) for fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *Reumatol Clin*. 2025 Mar;21(3):501817. doi:10.1016/j.reuma.2025.501817 PubMed PMID: 40316398.
102. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults - Thorpe, J - 2018 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010585.pub2/full>
103. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults - Derry, S - 2016 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011790.pub2/full>
104. Gómez-Pérez MC, García-Palacios A, Castilla D, Zaragoza I, Suso-Ribera C. Brief Acceptance and Commitment Therapy for Fibromyalgia: Feasibility and Effectiveness of a Replicated Single-Case Design. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7897268. doi:10.1155/2020/7897268 PubMed PMID: 33123304; PubMed Central PMCID: PMC7586182.

105. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/2/318>