



Fibromiyaljide Farmakolojik Tedavi Pharmacological Treatment in Fibromyalgia

Ayhan Aşkın¹, Ayten Özkan¹

¹Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Fibromyalgia is a multisystem disorder characterized by widespread pain. Although there is no known cure for fibromyalgia, multidisciplinary team efforts using combined treatment approaches, including patient education, aerobic exercise, cognitive behavioral therapy, and pharmacologic therapies (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors [eg, duloxetine, milnacipran] and alpha 2-delta receptor ligands [eg, pregabalin]) may improve symptoms as well as function of patients with fibromyalgia. Some success has been shown with dopamine agonists (pramipexole), tramadol, other opioids and cannabinoids (nabilone). Further evidence-based trials using complementary treatments are needed.

Key words: Fibromyalgia, pharmacological treatment, drug.

ÖZ

Fibromiyalji kronik yaygın ağrı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Tedavisinde kür olmamakla birlikte hasta eğitimi, aerobik egzersizler, kognitif davranışsal terapi, farmakolojik tedavilerin (serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri [Ör,duloksetin,milnasipran] ve alfa 2-delta reseptör ligandı [Ör,pregabalin]) kombine multidisipliner ekip yaklaşımı ile kullanımı hastalarda semptomların ve özellikle fonksiyonun düzelmesine yardımcı olabilir. Dopamin agonistleri (pramipeksol), tramadol, diğer opioidler ve kannabinoidlerin (nabilon) ile de bazı başarılı sonuçlar gösterilmiştir. Tamamlayıcı tedaviler kullanarak daha fazla kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, farmakolojik tedavi, ilaç.

Giriş

Fibromiyalji (FMS) kronik yaygın ağrıya eşlik eden yorgunluk, dinlendirici olmayan uyku ve



bilişsel fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir sendromdur¹. Hastalığın prevalansı ACR 1990 kriterlerine göre %0,5-4 olarak bildirilmektedir. Kadın ve erkek cinsiyeti etkileme oranı yaklaşık 9/1'dir². Tam olarak bilinmemekle birlikte fiziksel travma, enfeksiyon, kas mikrosirkülasyonunda bozulma, uyku bozuklukları, santral ağrı mekanizmalarındaki anormallikler, immün ve otonomik fonksiyonlarda bozulma gibi biyolojik stres nedenleri dışında psikolojik stresin bazı formlarının da patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir³. Sendromun tedavisi hastaya özgü planlanan zor bir süreçtir. Güncel tedavide etkin iletişim, hasta eğitimi, egzersiz programları, bilişsel davranış terapisi, fizik tedavi uygulamaları ve spesifik medikal ilaçlar olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım önerilmektedir⁴. Hastalığı modifiye eden spesifik bir tedavi olmaması nedeniyle kullanılan ilaçlar daha çok ağrı ve diğer semptomlara yöneliktir. Farmakolojik tedavide amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar, SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri), duloksetin ve milnasipran gibi SNRI'lar (serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri) ve monoamin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır⁵. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylı ilaçlar pregabalin, duloksetin ve milnasipran'dır^{3,4}. Bunların dışında birçok ilaç kullanımı hakkında da yayınlar mevcuttur. FMS tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 1'de özetlenmektedir. Bu derlemede medikal tedavi seçeneklerini güncel literatür eşliğinde sunmak amaçlanmıştır.

Antidepresan İlaçlar

Fibromiyalji tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur^{6,7}. Merkezi ağrı yollarındaki değişiklikler, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın hiporeaktivitesi, sistemik proinflamatuvar-antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik, dopamin ve serotonin sistemindeki bozukluklar fibromiyaljide patogeneze ile ilişkilidir. Bu biyolojik aminlerin metabolizma ürünleri fibromiyaljili hastaların vücut sıvılarında daha düşük bulunmuştur⁸.

Serotonin düzeylerindeki eksiklik veya dengesizliğin bu hastalardaki yorgunluk ve bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁹. Ayrıca hastalığa eşlik eden depresyon ve posttravmatik stres bozukluğu gibi psikolojik bozukluklar klinik sonuç üzerine negatif bir etkiye sahiptir^{10,11}. Amitriptilin, milnasipran ve duloksetin en çok tercih edilen antidepresan ilaçlardır⁹.

Trisiklik Antidepresan İlaçlar (Amitriptilin)

Fibromiyalji sendromunda en sık reçete edilen ilaçlardan biri olmasına rağmen FDA tarafından

onaylı değildir. Nispeten ucuz olması nedeniyle birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır⁵. Alfa adrenerjik ve muskarinik reseptörleri bloke ederek bazı otonomik yan etkilere neden olabilir. Sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik ve sersemliktir¹². Amitriptilin tedavisi (10-50 mg/ gün) ile fibromiyalji hastalarında sabah tutukluğu, ağrı ve uyku kalitesinde anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir¹³. Yine amitriptilin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel duyarlı nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır¹⁴. İlaça yatmadan 2-3 saat önce düşük doz (10 mg) başlanır ve bu sayede ertesi güne sarkan sedasyon etkisi azaltılmış olur¹⁵. Düşük doz amitriptilin (10 mg) bile antikolinergik yan etkiler ortaya çıkarmadan yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabildiği bildirilmektedir¹⁶.

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (Duloksetin, Milnasipran)

Duloksetin santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin geri alımının selektif potent bir inhibitörüdür. Analjezik etkisinin bu mediyatörlerin artan aktivitesiyle inen ağrı yollarının geliştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir¹⁷. Fibromiyalji dışında diyabetik nöropatik ağrı, osteoartrite bağlı kronik ağrılarda, genel anksiyete bozukluğu, major depresyon, kronik bel ağrısı ve urge inkontinansında da kullanım onayı mevcuttur. Duloksetin tedavisinin fibromiyalji hastalarında ağrı skorlarında, yaşam kalitesinde ve ruhsal durumda olumlu düzelme sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Japonya'da yapılan bir faz 3 çalışmada 60 mg/gün dozunda kullanılan duloksetinin fibromiyalji hastalarında etkin ve güvenilir olduğu ayrıca ağrı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir²¹. Yine dört farklı çalışmanın sonuçlarını gösteren bir metaanaliz raporuna göre 12 haftalık duloksetin tedavisi ile ağrıya plaseboya göre anlamlı azalma sağlandığı ve bu etkinin her hafta giderek arttığı gösterilmiştir²². Tedavide etkin doz 60 mg/gündür ve dozu arttırmanın ek fayda sağlamadığı bildirilmektedir¹⁴. Bölünmüş dozlar yerine günde tek doz kullanımı önerilmektedir ve bu kullanımın yan etkileri azalttığı düşünülmektedir²¹. En sık görülen yan etkiler mide bulantısı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, yorgunluk, kabızlık, ishal ve baş dönmesidir. Bu yan etkiler orta şiddette ve geçicidir. Klinik veri çalışmalarına göre ilacı bırakmanın en yaygın iki nedeni arasında %40 hastada görülen yan etkiler ve %23 hastada görülen etkisizlik yer alır^{23,24}.

Milnasipran, Kanada, Rusya ve ABD'de dahil olmak üzere birçok ülkede fibromiyalji tedavisi

için onay almış bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Fibromiyalji tedavisinde FDA tarafından en son onay alan ilaç olmakla birlikte birçok çalışmada ağrı ve yorgunlukta azalma, zihinsel ve fiziksel fonksiyonlarda artış sağladığı gösterilmiştir²⁵⁻²⁷. Kullanılan doz ikiye bölünmüş şekilde 100 mg/gündür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir^{26,28}. Yapılan bir randomize çift kör bir çalışmada 100 mg ve 200 mg/gün milnasipran tedavisinin fibromiyaljiye bağlı ağrıyı %40 hastada azalttığı gösterilmiş, bu oran plasebo grubunda %30 bulunmuştur. Ayrıca kullanılan 200 mg dozda daha fazla yan etkiye rastlanmıştır²⁹. Uyku bozukluğu üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise milnasipranın fibromiyalji hastalarında sedatif etkisinin olmadığı ve uyku üzerine olan anlamlı etkilerinin ağrıyı azaltması nedeniyle oluştuğu gösterilmiştir³⁰. En sık bildirilen yan etkileri mide bulantısı, baş ağrısı, kabızlık, sıcak basması ve baş dönmesidir. Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %23-26 arasında olduğu bildirilmektedir^{31,32}. Bunun aksine %35,1'i milnasipran ile tedavi edilen 1700 fibromiyalji hastasında yapılan bir çalışmada 12 aylık tedavi sırasında ilacı en çok bırakma nedeni %63,4 hastada dayanılmaz yan etkiler iken bunu %30,3 ile etkisizlik izlemiştir³³. İlaça karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda, emzirenlerde, 15 yaşından küçük çocuklarda, non-selektif MAO ve selektif MAO-B inhibitörü, sumatriptan ve dijital kullananlarda ilaç kontraendikedir²⁸.

Selektif Serotonin Geri Alım Inhibitörleri

Trisiklik antidepresanların korkulan yan etkilerine karşı daha iyi güvenlik profilleri nedeniyle tedavide iyi bir alternatif olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılabilir. Özellikle fuloksetin ve paroksetinin ağrı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir³⁴. Fluoksetinin 10-80 mg/gün kullanımının ağrı, fonksiyonel durum, hassas nokta sayısında plaseboya üstün olduğu gösterilirken, bu grubun bir başka üyesi olan sitalopramın ise 8 haftalık kullanımında plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir^{35,36}. Klinik pratikte fibromiyalji tedavisinde çok sık kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, fuloksetin, esitalopram, floksamin, paroksetin, sertraline) plaseboya kıyasla hastalığın major semptomları olan ağrı, yorgunluk ve uyku problemleri üzerine daha etkili olduğuna dair hala yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte bu ilaçlar fibromiyaljiye eşlik eden depresyon tedavisinde çok etkilidirler³⁷.

Monoaminooksidaz inhibitörleri

Monoaminooksidaz inhibitörlerinin (MAOI) antidepresan etkilerinden bağımsız analjezik özellikleri vardır, uykuyu düzeltirler, fibromiyalji hastalarında bu özelliklerinden dolayı

kullanılmışlardır³⁸. Moklobemid ve pirlindol selektif monoamin oksidaz-A (MAO-A) inhibitörü olan ilaçlardır. Serotonin ve noradrenalin hızlı bir şekilde parçalayan MAO-A, bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. İki ilacın değerlendirildiği toplam 230 hastanın bulunduğu iki farklı çalışma sonuçlarına göre pirlindolun ağrı, hassas nokta ve hasta-hekim global değerlendirme skorlarında plaseboya göre anlamlı düzelmeye sağladığı ancak moklobemid de aynı olumlu sonuçların sağlanamadığı bildirilmiştir³⁹. MAO inhibitörlerinin fibromiyalji tedavisindeki yeri kısıtlı çalışmalar nedeniyle net olarak değerlendirilememektedir.

Tablo1. Fibromiyalji tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

Antidepresanlar
Trisiklik antidepresanlar
Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
Monoaminooksidaz inhibitörleri
Gabapentinoidler
Diğer ilaçlar
Siklobenzapirin, Tramadol, 5 HT3 antagonistleri, Dopaminerjik agonistler, Sodyum oksibat, Kannaboidler, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Büyüme hormonu, Ketiapin, Naltrekson, Magnezyum, S-adenozimetiyonin(SAM), Kapsaisin, Melatonin

Antikonvülzanlar

Pregabalin

Pregabalin fibromiyalji tedavisinde FDA tarafından onaylı antikonvülzan ve alfa 2 delta subünit reseptör ligandı bir ilaçtır⁴⁰. Fibromiyalji tedavisinde birçok çalışma ile ağrı azalması sağladığı gösterilmiştir⁴¹⁻⁴⁴. Uyku kalitesi üzerine de etkilidir ve bu etkinin yaklaşık 26 hafta devam ettiği gösterilmiştir⁴⁵. Önerilen etkin doz 450 mg/gündür⁴⁶. 2009 yılında yayınlanan bir veri tabanı sonuçlarına göre 150 mg/gün dozunun plasebodan farksız olduğu, en iyi tedavi yanıtının 450 mg/gün dozu ile sağlandığı ve 600 mg/gün dozunun ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir⁴⁷. Günlük yaşam fonksiyonları üzerine de pozitif etkileri mevcuttur ve hem 400 mg/gün hem de 600 mg/gün dozlarında fibromiyalji etki anketinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır⁴³. Yine Japon hastalarda yapılan bir çalışmada pregabalin tedavisinin fibromiyalji etki anketinde özellikle dinlendirici uyku, ağrı ve yorgunluk skorlarında belirgin düzelmeye sağladığı gösterilmiştir⁴⁸. 2016 yılında yayınlanan karşılaştırmalı bir metaanalizde duloksetin 60mg,

pregabalin 300mg, milnasipran 100mg ve 200mg tedavilerinin etkinlik ve güvenilirlik açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir³². Pregabalin tedavisinin en sık yan etkisi sırasıyla %40-50 ve %30-45 sıklıkta görülen baş dönmesi ve uyku halidir, ortalama 1-2 gün içinde başlar ve baş dönmesi yaklaşık 4-44 gün sürerken uyku hali durumu ortalama 18-88 gün devam edebilir^{43,49,50}. Kilo alımı ve periferik ödem daha nadir görülen yan etkiler arasındadır ve tedavinin kesilmesine neden olabilir. Yaklaşık %14 hastada tedavinin ilk üç ayında kilo artışı saptanmaktadır ancak sadece %2 hastada tedavinin kesilmesiyle sonuçlanır. Santral yan etkileri arasında bulanık görme, dikkat bozukluğu, denge sorunları, vertigo, anormal düşünceler, konfüzyon ve öfori sayılabilir. Bu yan etkiler hafif-orta şiddette görülür ve nadiren ilacın kesilmesine neden olur⁴⁶. Bunların dışında hafif seyreden ağız kuruluğu, iştah artışı ve kabızlık gibi yan etkiler de görülebilir⁴².

Gabapentin

Antikonvülzan olarak adlandırılan gabapentinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber doza bağımlı olarak beynin tüm glial yapılarında GABA sentez ve salınımını artırır ayrıca voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında bulunan alfa 2 delta subligandına yüksek afinite göstererek monoamin yapıdaki nörotransmitterlerde azalma, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke etme ve serotonin konsantrasyonunda azalma kanıtlanmış etkileri arasındadır⁵¹. Kullanım dozu 900-3600mg/gün'dür⁵². Fibromiyaljide gabapentin kullanımı ağrı azalması, yaşam kalitesinde artma ve uykunun hem miktar hem de kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir⁵³. Yine yapılan bir çalışmada 1800mg/gün dozuyla kullanılan gabapentinin bu hastalarda plaseboya oranla ağrı azalması sağladığı bulunmuştur⁵⁴.

Siklobenzaprin

Siklobenzaprin Kuzey Amerika'da sıklıkla kullanılmasına karşın çoğu Avrupa ülkesinde kullanılmayan trisiklik antidepresanlara benzer etkinlik gösteren bir kas gevşeticidir⁵⁵. Beş tane randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonuçlarına göre siklobenzaprin tedavisi alan toplam 392 fibromiyalji hastasının 4 ile 24. hafta sonuçları karşılaştırıldığında genel iyileşmenin plaseboya oranla üç kat daha fazla olduğu, ağrı ve uyku problemlerinde ılımlı düzelme sağladığı gösterilmiştir⁵⁶. Yine 36 hastanın değerlendirildiği yeni bir randomize kontrollü çalışmada 8 hafta süresince düşük doz siklobenzaprin kullanımının uyku üzerine anlamlı düzelme sağladığı bildirilmektedir⁵⁷.

Opioidler

Tramadol fibromiyalji tedavisinde sıklıkla kullanılan zayıf mü reseptör agonisti ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür⁵⁸. Fibromiyalji tanılı 313 hastada yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca kullanılan tramadol/asetaminofen tedavisinin plaseboya oranla ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir⁵⁹. Tramadol basit analjeziklere göre fibromiyalji tedavisinde bir adım daha ileri olduğu düşünülebilir ancak opioidlere benzer yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. Kanser dışı kronik ağrılı durumlarda opioid kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. ABD veri tabanlarına göre fibromiyalji hastalarında kronik opioid kullanımı %11,3 olarak hesaplanmıştır⁶⁰. Bir prospektif kohort çalışmasında fibromiyalji hastalarında opioid kullanımının sağlığa olumsuz etkileri olabileceği gösterilirken, Almanya'da tüketici raporlarına göre en zararlı tedavi olarak ilk sırada yer almaktadırlar^{58,61}. Kanada ve Alman klavuzları bağımlılık yan etkileri ve kötüye kullanım nedeniyle güçlü opioidleri kesinlikle önermezken, ABD klavuzları fibromiyalji hastalarda opioid kullanımının uygun olmadığını vurgulamışlardır^{60,62,63}. Fibromiyalji tedavisinde kanıtların yetersizliğine, tedavi kılavuzlarının destek azlığına rağmen opioid kullanımı devam etmektedir⁶⁴.

5HT3 Antagonistleri

Fibromiyalji patogenezi araştıran birçok yayında bu hastalarda serumda serotonin ve triptofanın, beyin omurilik sıvısında ise 5-hidroksitriptofan ve triptofan düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu belirtilmektedir^{65,66}. Fibromiyalji ile ilişkili yorgunluk, uykusuzluk ve irritable bağırsak sendromunun 5-HT3 reseptör antagonistleri ile modüle edilebileceği düşünülmektedir⁶⁷. Antiemetik etkili bir ilaç olan tropisetron, 5- hidroksitriptamin-3 reseptör antagonistidir. Serotonin seviyesi düşük olan fibromiyalji olgularında etkili bulunmuştur. Substans P düzeyini azalttığı bildirilmiştir⁶⁸. 10 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 4 hafta süre ile akşam dozunda 5 mg tropisetron verilenlerin %50'sinde ağrı skoru, yorgunluk, uyku bozuklukları ve hassas nokta sayısında anlamlı azalma bildirilmiş, tropisetron tedavisinin diğer tedavilere dirençli hastalarda kullanılabileceği vurgulanmıştır⁶⁹.

Dopamin Agonistleri

Dopaminerjik nörotransmisyon merkezinin ağrı şiddetini algılama üzerinde rolü olduğu bilinmektedir⁷⁰. Bu sebeple pramipeksol, ropinirol ve rotigotin gibi dopamin agonistleri fibromiyalji tedavisinde klinik çalışmalar ile araştırılmıştır. Birden fazla ilacın kombine

kullanıldığı 12 haftalık bir çalışmanın sonuçlarına göre pramipeksol'ün Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ve Çok Yönlü Sağlık Değerlendirme Anketi skorlarında anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir⁷¹. Avrupa'da pramipeksol fibromiyalji tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar listesinde yer alsın da monoterapide etkinliğini kesin olarak kanıtlayacak çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır⁷². Yan etki olarak kilo kaybı, anksiyete, somnolans ve diare bildirilmiştir⁷¹. Rotigotin'in değerlendirildiği bir Faz 2 çalışma sonucunda plaseboya göre anlamlı klinik yanıt elde edilememiştir⁷³. Bunların dışında 2010 yılında Parkinson ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan Tergurid'in fibromiyalji tedavisinde etkinlik ve güvenilirliğini araştıran plasebo kontrollü bir çalışmada VAS skoru, FIQ ve diğer ağrı skorlarında anlamlı bir düzelmeye sağladığı gösterilememiştir⁷⁴.

Sodyum Oksibat (Sxb)

Sodyum oksibat, santral sinir sistemi üzerine depresan etki gösteren GABA'nın (gaba aminobütirik asit) endojen bir metaboliti olan gaba hidroksibütiratın sodyum tuzuyla birleşiminden oluşan bir ilaçtır. İlacın oral formu SBX (Xyrem) narkolepsi hastalarındaki katapleksi ve çeşitli semptomların tedavisinde ABD, AB ve Kanada'da onay almıştır^{75,76}. Fibromiyalji hastalarında yapılan bir Faz 2 çalışmada SBX 4,5 ve 6 gr/gece dozları ile 8 hafta tedavi edilen hastalarda REM uykusunda ve sabah yorgunluğunda azalma görülmüş, ayrıca 6 gr'lık doz ile öğleden sonra, akşam ve genel yorgunlukta da azalma sağlandığı ve non-REM uykusunun arttığı gösterilmiştir⁷⁷. Ayrıca SBX'in fibromiyalji tedavisindeki etkinliği çok merkezli, plasebo kontrollü 14 haftalık iki farklı Faz 3 çalışmayla da vurgulanmıştır. Hastalara 4,5 veya 6 gr şeklinde iki farklı doz yatmadan 2,5 ila 4 saat önce verilmiş, 14. haftanın sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında VAS ve FIQ toplam skorunda %30'dan daha fazla azalma tespit edilmiştir^{78,79}. Yine uzun vadeli açık etiketli bir çalışma sonuçlarına göre SBX tedavisi fibromiyaljinin birden fazla semptomu üzerine (özellikle ağrı ve fonksiyonellik) klinik olarak anlamlı düzelmeler sağlamış, bu etki yaklaşık 52 hafta boyunca devam etmiştir⁷⁶. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi ve anksiyetedir. Ancak santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olabileceği, motorlu taşıt kullanımı sırasında ve kötüye kullanım açısından dikkatli olunması önerilmektedir⁸⁰.

Kannaboidler

Kannabinoitler kendisiyle aynı ismi taşıyan reseptörler üzerinden etki eden büyük bir grubu temsil eder. Esrar da bu grubun bir üyesidir ve uzun yıllardır anoreksi, uykusuzluk, ağrı ve

bulantı tedavisinde kullanılmaktadır. Sentetik bir tetrahidrokanabinol türevi olan Nabilon fibromiyalji tedavisinde iki çalışma ile değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık 2 hafta takip edildiği çalışmada nabilonun amitriptiline göre uyku problemlerinde daha etkili olduğu, ağrı ve yaşam kalitesi üzerine ise üstünlüğü olmadığı gösterilirken; ikinci çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrı ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağlamıştır^{81,82}. Sık görülen yan etkileri arasında baş dönmesi, sersemlik ve bulantı sayılabilir. Bu ilaç kötüye kullanım nedeniyle Alman kılavuzlarında tavsiye edilmemekte iken; Kanada kılavuzları uyku bozukluklarının tedavisinde zayıf kanıt düzeyi ile kullanımını önermektedir⁶². Son olarak 2016 yılında yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre romatizmal hastalıklara bağlı ağrı tedavisinde kannabinoid kullanımı için yetersiz kanıt olduğu vurgulanmıştır⁸³.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar

Reçetesiz olarak sıklıkla kullanılan bu ilaç grubunun en yaygın kullanım alanı romatizmal hastalıklara bağlı ağrı tedavisidir. Almanya'da yapılan bir çalışmada fibromiyalji tanılı hastaların yaklaşık %41'inin NSAİİ kullandığı gösterilirken, ABD'de %36 sıklıkta ibuprofen kullanımı mevcuttur^{55,58}. Naproksen ve ibuprofen ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda hiçbir etki gösterilemezken, ibuprofen ve alprozolan kombinasyonunun faydalı olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmuştur⁸⁴.

Büyüme hormonu

Fibromiyalji tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada standart tedaviye eklenen düşük doz büyüme hormonunun 18 aya kadar hastalarda ağrı ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak yüksek maliyet ve olası yan etkiler (metabolik değişiklikler, karpal tünel sendromu ve anemi) kullanım konusunda endişe yaratmaktadır⁸⁵.

Ketiapin

Ketiapinin tek başına veya mevcut tedaviye ek olarak kullanılması bugüne kadar dört farklı çift kör çalışma ile değerlendirilmiş olup bunlardan sadece bir tanesi yayınlanmıştır. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber faydalı etkilerinden bahsedilmektedir⁸⁶. Ancak atipik nöroleptiklerin kilo alma ve metabolik yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları konusunda ciddi endişeler devam etmektedir⁸⁷.

Naltrekson

Naltreksonun etkinliğini araştıran 31 fibromiyalji hastasının değerlendirildiği bir çalışmada düşük doz naltreksonun yorgunluk ve uyku problemleri üzerine etkisi yokken, ağrı ve depresif ruh halinin azaltılmasında plaseboya göre anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir⁸⁸.

Magnezyum

Tedavide kullanılan diğer bir ilaç olan magnezyum üzerine yapılan bir çalışmada fibromiyalji tanılı hastalarda serum magnezyum seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşü olduğu gösterilmiş, verilen magnezyum sitrat tedavisi sonrası hastalarda hassas nokta indeksi, FIQ ve Beck Depresyon Skalası puanlarında anlamlı düşüş saptanmıştır⁸⁹. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada bu hastalarda üst ve alt ekstremitelere uygulanan transdermal magnezyum klorür tedavisinin de faydalı olduğu bildirilmektedir⁹⁰.

S-adenozilmetiyonin(SAM)

Metiyonin ve adozin trifosfatın birleşiminden oluşan S-adenozilmetiyonin (SAM) fibromiyalji tedavisindeki etkinliği 44 hastanın değerlendirildiği 6 haftalık bir çalışmada değerlendirilmiş olup klinik hastalık aktivitesi, ağrı, sabah tutukluğu, yorgunluk ve duyu durum değişikliklerinde plaseboya göre anlamlı düzelmeler sağlanırken izokinetik kas gücü, hassas nokta ve Beck Depresyon Skalası skorunda anlamlı düzelmeler sağlanamamıştır. Hastalarda bulantı ve mide sorunları gibi hafif yan etkiler gözlenmiştir⁹¹.

Kapsaisin

Lokal kapsaisin tedavide etkinliğini araştıran bir çalışmada ağrı ve uyku kalitesi üzerine etkili bulunmazken lokal hassasiyette belirgin düzelmeler sağladığı bildirilmektedir⁹².

Melatonin

Melatonin (3-5 mg/gün) in tek başına veya fluoksetin ile kombine kullanımının fibromiyalji hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir⁹³.

Hidrokortizon, bazı hipnotikler (zolpidem, zopiklon,eszopiklon), levopromazin, dehidroepiandrosteron, interferonlar, antiviral ajanlar, botanik yağlar fibromiyalji tedavisinde

etkinliği araştırılan diğer ilaçlardandır.

Sonuç

Fibromiyalji sendromu patogenezi halen net belirlenememiş karmaşık bir klinik durumdur ve tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Güncel literatür verilerine bakıldığında farmakolojik tedavinin tek başına kullanımın semptomların kontrol altına alınmasında yetersiz kalacağı görülmektedir. Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar çok çeşitlidir ancak sınırlı sayıda kanıt düzeyi yüksek ilaç bulunmaktadır. Bu durumda tedavi de multidisipliner yaklaşımla farmakolojik ajanlarla non farmakolojik yöntemleri kombine kullanmak en doğru yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;8:13-23.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol.* 1995;22:151-6.
3. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician.* 2011;14:217-45.
4. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14:5-10.
5. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:201.
6. Verkamp EK, Flowers SR, Lynch-Jordan AM, Taylor J, Ting TV, Kashikar-Zuck S. A survey of conventional and complementary therapies used by youth with juvenile-onset fibromyalgia. *Pain Manag Nurs.* 2013;14:244-50.
7. Marschall U, Arnold B, Häuser W. Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009. *Schmerz.* 2011;25:406-10.
8. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, Herrou M, Alvado G, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H] imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:290-6.
9. Häuser W, Wolfe F, Tlle T, Ueyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26:297-307.

10. Lange M, Petermann F. Influence of depression on fibromyalgia : a systematic review. *Schmerz*. 2010;24:326-33.
11. Häuser W, Galek A, Erbslöh-Möller B, Köllner V, Kühn-Becker H, Langhorst J et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain*. 2013;154:1216-23.
12. Uğurlu H, Arasil T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromiyalji. Ankara, Güneş Kitabevi. 2012.
13. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:1059-71.
14. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:499-511.
15. Millea PJ, Holloway RL. Treating fibromyalgia. *Am Fam Physician*. 2000;62:1575-82.
16. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1991;18:447-51.
17. Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Synergistic interactions between the dual serotonergic, noradrenergic reuptake inhibitor duloxetine and the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen in inflammatory pain in rodents. *Eur J Pain*. 2007;11:208-15.
18. Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'Souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2009;25:365-75.
19. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2012;28:775-81.
20. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2010;37:2578-86.
21. Murakami M, Osada K, Mizuno H, Ochiai T, Alev L, Nishioka K. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:224.
22. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11:237-44.
23. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1035-44.
24. Nantz E, Liu-Seifert H, Skljarevski V. Predictors of premature discontinuation of treatment in multiple disease states. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:31-43.

25. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2010;37:851-9.
26. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30:1988-2004.
27. Geisser ME, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y, Clauw DJ. A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of milnacipran monotherapy in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011;11:120-31.
28. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report. Portland (OR), Oregon Health & Science University, 2011.
29. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008244.
30. Ahmed M, Aamir R, Jishi Z, Scharf MB. The effects of milnacipran on sleep disturbance in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:79-86.
31. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD008244.
32. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2016;36:663-72.
33. Robinson RL, Kroenke K, Williams DA, Mease P, Chen Y, Faries D et al. Longitudinal observation of treatment patterns and outcomes for patients with fibromyalgia: 12-month findings from the reflections study. *Pain Med.* 2013;14:1400-15.
34. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:198-209.
35. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berman SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112:191-7.
36. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain.* 1995;61:445-9.
37. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD011735.
38. Kayhan Ö. Fibromiyalji. Ankara, Medikomat Basın Yayım, 1995.
39. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD009807.

40. Clair A, Emir B. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:601-10.
41. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:941-50.
42. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE et al; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1264-73.
43. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9:792-805.
44. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008;35:502-14.
45. Arnold LM, Emir B, Pauer L, Resnick M, Clair A. Time to improvement of pain and sleep quality in clinical trials of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Med.* 2015;16:176-85.
46. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38:2643-52.
47. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD007076.
48. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2012;14: R217.
49. Pauer L, Atkinson G, Murphy TK, Petersel D, Zeiher B. Long-term maintenance of response across multiple fibromyalgia symptom domains in a randomized withdrawal study of pregabalin. *Clin J Pain.* 2012;28:609-14.
50. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:706-15.
51. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia.* 2002;57:451-62.
52. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007938.
53. North JM, Hong KJ, Rauck RL. The Effect of a novel form of extended-release gabapentin on pain and sleep in fibromyalgia subjects: an open-label pilot study. *Pain Pract.* 2016;16:720-9.

54. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1336-44.
55. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007 Mar 9;8:27.
56. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG: Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:9-13.
57. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2011;38:2653-63.
58. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F et al. The German fibromyalgia consumer reports-a cross-sectional survey. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:74.
59. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum.* 2005;53:519-27.
60. Painter JT, Crofford LJ, Talbert J. Geographic variation of chronic opioid use in fibromyalgia. *Clin Ther.* 2013;35:303-11.
61. Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat.* 2013: 898493.
62. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel: 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive Summary. *Pain Res Manag.* 2013;18:119-26.
63. Häuser W, Bernardy K, Wang H, Kopp I. Methodological fundamentals of the development of the guideline. *Schmerz.* 2012;26:232-46.
64. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid use in fibromyalgia: a cautionary tale. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:640-8.
65. Hrycaj P, Stratz T, Müller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20: 1986-8.
66. Russell IJ, Vipraio GA, Acworth I. Abnormalities in the central nervous system metabolism of tryptophan to 3-hydroxy kynurenine in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1993;36:S222.
67. Späth M. Current experience with 5-HT3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:319-28.
68. Stratz T, Fiebich B, Haus U, Müller W. Influence of tropisetron on the serum substance P levels in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2004;119:41-3.
69. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT3 serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2000;19:6-8.

70. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:187-92.
71. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2495-505.
72. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:536-41.
73. ClinicalTrials.gov. A double-blind multicenter proof of concept trial to assess the efficacy and safety of rotigotine in subjects with fibromyalgia syndrome (SP888). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464737>
74. Distler O, Eich W, Dokoupilova E, Dvorak Z, Fleck M, Gaubitz M et al. Evaluation of the efficacy and safety of tergruride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:291-300.
75. Carter LP, Pardi D, Gorsline J, Griffiths RR. Illicit gamma-hydroxybutyrate (GHB) and pharmaceutical sodium oxybate (Xyrem): differences in characteristics and misuse. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104:1-10.
76. Spaeth M, Alegre C, Perrot S, Wang Y, Guinta DR, Alvarez-Horine S, et al. Sodium Oxybate Fibromyalgia Study Group. Long-term tolerability and maintenance of therapeutic response to sodium oxybate in an open-label extension study in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R185.
77. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010;37:2156-66.
78. Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, Alvarez-Horine S, Wang YG, Guinta D. Sodium Oxybate 06-008 FM Study Group. Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2011;152:1007-17.
79. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, Wang YG, Lai C, Choy EH. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:935-42.
80. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Tölle TR, Wolfe F. Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:78-87.

81. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9:164-73.
82. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110:604-10.
83. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016;30:47-61.
84. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum*. 1991;34:552-60.
85. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain*. 2012;153:1382-9.
86. Calandre EP, Rico-Villademoros F. The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia. *CNS Drugs*. 2012;26:135-53.
87. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1205-18.
88. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013;65:529-38.
89. Bagis S, Karabiber M, As I, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2013;33:167-72.
90. Engen DJ, McAllister SJ, Whipple MO, Cha SS, Dion LJ, Vincent A et al. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: a feasibility study. *J Integr Med*. 2015;13:306-13.
91. Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Andersen RB. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:294-302.
92. McCarty DJ, Csuka M, McCarthy G, Trotter D. Treatment of pain due to fibromyalgia with topical capsaicin: a pilot study. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:41-7.
93. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50:267-71.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ayhan Aşkın
Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
İzmir, Turkey
E-mail: ayhanaskin@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 05.06.2016

Kabul tarihi/ Accepted: 20.07.2016