

הנחיות קליניות · Clinical Guidelines

בנושא:

טיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה

המלצות הועדה מטעם:

האיגוד הישראלי לריאומטולוגיה ויועצים נוספים
איגוד רופאי המשפחה

ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית



2013

חברי האיגוד הישראלי לראומטולוגיה שנטלו חלק בכתובת ההנחיות ויועצים נוספים:

**יעקב אבלין¹, הווארד עמיטל², מיכאל אהרנפלד³, ואלרי אלוש⁴, אורי אלקיים⁵,
פנינה לנגביץ⁶, דרוו מבורך⁷, ראובן מדר⁸, טלי סחר⁹, דניאלה עמיטל¹⁰, דן בוסקילה¹⁰**

- 1 המכון לראומטולוגיה, המרכז הרפואי סוראסקי תל-אביב והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 2 מנהל מחלקה פנימית ב', המרכז הרפואי שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 3 מרכז זבלדוביץ למחלות אוטואימוניות, המרכז הרפואי שיבא תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 4 יו"ר האיגוד הישראלי לראומטולוגיה, המכון לראומטולוגיה, המרכז הרפואי סוראסקי תל אביב והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 5 מנהלת היחידה לראומטולוגיה, המרכז הרפואי שיבא תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 6 מנהל המרכז למחקר ראומטולוגי ומנהל פנימית ב', המרכז הרפואי הדסה, האוניברסיטה העברית, ירושלים
- 7 מנהל היחידה לראומטולוגיה, המרכז הרפואי העמק, עפולה
- 8 המחלקה לרפואת המשפחה, האוניברסיטה העברית, ירושלים
- 9 מנהלת המחלקה לפסיכיאטריה, המרכז הרפואי לבריאות הנפש באר יעקב - נס ציונה והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 10 מנהל מחלקה פנימית ח', המרכז הרפואי סורוקה, באר שבע ואוניברסיטת בן גוריון, באר שבע

חברי איגוד רופאי המשפחה שנטלו חלק בכתובת ההנחיות:

- **אנדרה מטלון**, מנהל המחלקה לרפואת משפחה, מרכז רפואי רבין
- **רוני ורד**, מ"מ מנהל מנהלת שרון, שירותי בריאות כללית
- **שלמה וינקר**, יו"ר איגוד רופאי המשפחה בישראל

תוכן העניינים:

4	הקדמה	1
6	אפידמיולוגיה	2
7	אבחון וסיווג	3
8	שיטות	4
9	תוצאות	5
14	טיפול	6
24	לסיכום	7
25	נספחים	8
27	ביבליוגרפיה	9

תסמונת הפיברומיאלגיה מתאפיינת בכאב כרוני ממושט בכל חלקי מערכת השרירים והשלד. תסמונת שכיחה זו נחשבת כיום לאב־טיפוס של כאב כרוני ממקור מרכזי, קרי תוצר של הגברת עיבוד כאב והולכתו במערכת העצבים המרכזית [1]. פיברומיאלגיה גורמת לפגיעה משמעותית ביותר באיכות החיים וביכולת התפקודית של הלוקים בה. היא מהווה סיבה שכיחה לפנייה לבקשת עזרה רפואית, הן במסגרות הרפואה הראשונית והן במרפאות המומחים, לרבות אורטופדים, ראומטולוגים, נירולוגים, רופאי מרפאות כאב ואחרים ואחראית להוצאות כספיות גבוהות, ישירות ועקיפות ברמה הלאומית [2].

לצד הביטוי המרכזי של כאב ממושט, מתבטאת הפיברומיאלגיה בקשת תסמינים נוספים ובראשם הפרעות שינה, עייפות כרונית, הפרעות ריכוז וזיכרון וביטויים האופייניים למעי רגז. מגוון תסמינים אלה אחראי לכך, שהלוקים בפיברומיאלגיה סובלים מירידה קשה ברמת התפקוד המקצועי, החברתי והמשפחתי. חולים רבים מפתחים במקביל תסמינים אופייניים של דיכאון וחרדה המשניים למצבם, אשר תורמים גם הם לירידה באיכות החיים ומקשים על הטיפול.

הגישה הטיפולית בפיברומיאלגיה איננה אחידה. אף כי התסמונת משויכת למקצוע הראומטולוגיה ומתוארת בהרחבה בספרי יעץ ראומטולוגיים [3], חולים רבים מטופלים על ידי רופאים מתחומי התמחות שונים, במסגרות הרפואה הראשונית והשניונית כאחד. חולים רבים עוברים מסלול ארוך של בדיקות וייעוצים לפני אבחון התסמונת, בטרם מוצע להם טיפול בעל יעילות מוכחת למצבם. לא אחת נתקלים החולים ברופאים המעבירים להם מסר מבלבל ומתסכל בנוגע למהות הפיברומיאלגיה ולדרכי הטיפול העשויות להועיל להם.

בשנים האחרונות, חלה התקדמות משמעותית בהבנת הפתוגנזה והאטיולוגיה של תסמונת הפיברומיאלגיה, תודות לשיטות מתקדמות בחקר מנגנוני עיבוד הכאב במערכת העצבים המרכזית [4]. כמו כן, ישנה התקדמות בפיתוח שיטות טיפול תרופתיות ואחרות עבור תסמונת זו. הודות לכך, אבחנה של פיברומיאלגיה איננה צריכה להוביל לתחושת חוסר אונים מצד החולה ובוודאי לא מצד הרופא.

נהפוך הוא: גישה נמרצת לאבחון התסמונת וליישום שיטות הטיפול המתאימות עשויה לחסוך זמן, סבל והוצאות כספיות ולהעלות את החולה על מסלול אשר יוביל לשיפור תסמיני, וחשוב לא פחות – לשימור ושיפור ברמה התפקודית. לשם כך, יש צורך בקביעת קווים מנחים ברורים, אשר יכוונו את הגישה הטיפולית בתסמונת הפיברומיאלגיה. מטרת נייר העמדה הנוכחי, להציע קווים מנחים לאבחנה וטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה תוך התבססות על עדויות מחקר (Evidence based) ככל שנתונים אלה קיימים. באותן הסוגיות שבהן לא קיים עדיין בסיס עדויות מוצק דיו, נשענו על דעת מומחים וקווים מקבילים של איגודים מקצועיים שונים.

מחקרים שונים בחנו את שכיחותה של תסמונת הפיברומיאלגיה בקרב האוכלוסייה הכללית באזורים שונים של העולם. מקובל להניח, שבין 2%-4% מכלל האוכלוסייה הבוגרת עלולה ללקות בפיברומיאלגיה [5]. כך לדוגמא, במחקר שבוצע לאחרונה בספרד, דווח אודות שכיחות של 2.4% [6]. בישראל, בוסקילה וחב' מצאו כי 9.9% מכלל האוכלוסייה סובלים מכאב שרירי גרמי מפושט [7]. שיעור דומה נמצא במחקר שבוצע באוכלוסיות של שדרות ואופקים [8].

במחקר אפידמיולוגי אשר בוצע לאחרונה, הוערך כי שכיחותה של תסמונת הפיברומיאלגיה בקרב האוכלוסייה הבוגרת בישראל עומדת על 2.5% [9]. שכיחותה של התסמונת שונה בקרב תת אוכלוסיות ספציפיות בארץ: כך למשל, בקרב אוכלוסייה מבוגרת של ניצולי שואה, שכיחות התסמונת הגיעה ל-23.8% [10] ואילו בקרב אוכלוסיית המבקרים במרפאת כאב הגיעה השכיחות ל-41.2% [11]. העלות הכספית הישירה של תסמונת הפיברומיאלגיה גבוהה מאוד. מחקר ישראלי הדגים, שבקרב אוכלוסייה בדואית בנגב ההוצאות הכספיות הכרוכות בטיפול בחולי פיברומיאלגיה היו דומות להוצאות עבור טיפול בחולים הלוקים במחלות כרוניות אחרות, דוגמת סוכרת ויתר לחץ דם [12].

אטיולוגיה ◀

האטיולוגיה של תסמונת הפיברומיאלגיה עדיין אינה ידועה באופן מלא. מחד גיסא המחקר הקיים מצביע על כך, כי קיים מרכיב משפחתי-גנטי משמעותי התורם למועדות לפתח פיברומיאלגיה [13]. מאידך גיסא, גורמי דחק שונים לרבות חבלות, לחץ נפשי וזיהומים שונים עלולים לשמש כזרז להתפרצות התסמונת [14]. כמו בתסמונות מורכבות אחרות, נראה כי לרוב קיים שילוב של גורמים, התורמים להתפתחות התחלואה [15]. יש לציין שפיברומיאלגיה מלווה לעיתים מגוון רחב של מחלות דלקתיות אחרות כגון דלקת מפרקים שגרונית, ספונדילוארטרופתיות ועוד.

לצורך ביצוע מחקר העוסק במצב רפואי מוגדר, יש צורך בקביעת קריטריונים מוסכמים לסיווגם של חולים כלוקים בתסמונת, על מנת לאפשר אחידות בניית התוצאות והשוואה בין המחקרים. סוגיה זו היא מורכבת ודינאמית בכל הנוגע לתסמונת הפיברומיאלגיה, אשר אינה מאובחנת על סמך בדיקות מעבדה או דימות ספציפיות. קושי זה עיכב במידה רבה את המחקר וההבנה בתחום זה, עד לקביעת הקריטריונים לסיווג של האיגוד האמריקאי לראומטולוגיה (American College of Rheumatology - ACR) בשנת 1990 [16]. קריטריונים אלו הגדירו, כי חולה יסווג כלוקה בפיברומיאלגיה, בהתקיים כאב ממושט בכל חלקי הגוף (גפיים עליונות, גפיים תחתונות ועל פני עמוד השדרה) במשך 3 חודשים, בנוכחות מינימום של 11 מתוך 18 נקודות רגישות בבדיקת הגוף. הקריטריונים של ה-ACR היוו פריצת דרך בתחום המחקרי ואפשרו שטף של מחקרים מדעיים, אשר הובילו להתקדמות רבה בכל הנוגע להבנת מנגוני הכאב המרכזי בכלל ותסמונת הפיברומיאלגיה בפרט. עם זאת, במשך השנים שחלפו מאז פרסומם של קריטריונים אלה, התעורר ויכוח נוקב בקרב קהילת העוסקים בתחום באשר לתקפותם של הקריטריונים ובנוגע לאפשרות להציג קריטריונים חדשים ועדכניים, לאבחון תסמונת הפיברומיאלגיה.

בין היתר, הועלתה ביקורת רבה על תוקף הנקודות הרגישות כמדד להערכת רגישות (Tenderness) במערכת השלד; זאת לאור מחקרים המצביעים על תלות של דווח הרגישות במידת החרדה של הנבדק [17]. יתר על כן, מעריכים כי קריטריונים אלו מביאים לאבחון יתר של נשים לעומת גברים. נוסף על כך, הקריטריונים של ה-ACR אינם מתייחסים לקשת התסמינים המאפיינים את תסמונת הפיברומיאלגיה שמעבר לכאב כגון הפרעות שינה, תשישות כרונית, מעי רגיש, הפרעות בריכוז ובזיכרון ושינויים במצב הרוח. בנוסף הקריטריונים הללו, אשר נועדו לצורכי סיווג ומחקר, אינם נוחים ליישום ברמה הקלינית ואינם משקפים את חומרת הפגיעה באיכות החיים.

לאור הסתייגויות אלו (ואחרות), מתנהל כיום מהלך במסגרת ה-ACR לקביעת קריטריונים חלופיים לאבחון תסמונת הפיברומיאלגיה. בשנת 2010 פורסמה הצעה ראשונה לקריטריונים חדשים [18] ובשנת 2011 פורסמה גרסה מעודכנת לקריטריונים אלה [19]. הקריטריונים החדשים שומטים את השימוש בנקודות הרגישות ומתבססים על הדיווח הסובייקטיבי של החולה לגבי היקף הכאב ממנו הוא סובל. בנוסף, הקריטריונים החדשים מבצעים שקלול של קשת התסמינים הנוספים המרכיבים את התסמונת, לרבות תשישות, שינה שאינה מרעננת, הפרעות קוגניטיביות והפרעות סומטיות. ראוי להדגיש, שמירב הפרסומים המדעיים הקיימים כיום בספרות הרפואית מבוססים על גיוס חולים על פי הקריטריונים המקוריים משנת 1990.

הקווים המנחים המוצעים כאן, גובשו על ידי הקבוצה לחקר תסמונת הפיברומיאלגיה, מטעם האיגוד הישראלי לראומטולוגיה ובשיתוף איגוד רופאי המשפחה בישראל. קבוצה זו התגבשה במסגרת האיגוד הראומטולוגי וכוללת רופאים בעלי עניין קליני ומחקרי בתסמונת הפיברומיאלגיה. על מנת לגבש את ההמלצות התכנסה הקבוצה למשך 3 ימי דיונים מרוכזים, במהלכם נדונו הסעיפים השונים של ההמלצות בפורום רחב והוצגו סקירות של הספרות הקיימת.

החיפוש בספרות נעשה תוך שימוש במנוע החיפוש של Medline, תוך שימוש במילות החיפוש Fibromyalgia ו־ Treatment guidelines ללא הגבלת טווח שנים. בנוסף, בוצע חיפוש ממוקד בבסיס הנתונים של ה־Cochrane collaboration – <http://www.cochrane.org/>

בהתבסס על ניסיונם של משתתפי הקבוצה, בוצעה בדיקה מקפת של מאמרי מטא־אנליזה וסקירה, אשר נכתבו בשנים האחרונות ומתייחסים לתחומים השונים של הטיפול הפרמקולוגי ושאינו פרמקולוגי בתסמונת הפיברומיאלגיה. לאחר מכן אושר הנוסח הסופי של ההמלצות בדיון משותף על ידי נציגי האיגוד הראומטולוגי ואיגוד רופאי המשפחה.

הקבוצה גיבשה קווים מנחים המתייחסים הן לגישה האבחנתית והן לגישה הטיפולית בתסמונת הפיברומיאלגיה.

◀ הערכה אבחנתית של חולי פיברומיאלגיה

באופן טיפוסי, תסמונת הפיברומיאלגיה מאובחנת אצל חולות וחולים הסובלים מכאב ממושט במערכת השרירים והשלד, אשר לגביהם נשללה האפשרות של מחלת רקע דלקתית או אחרת, המסבירה את תסמיניהם. עם זאת יש להדגיש, שהתסמונת יכולה להופיע בשילוב עם מחלות רקע נוספות, גופניות ונפשיות כאחד, דלקתיות, מטבוליות או אחרות.

הכאב הכרוני הממושט מהווה את התסמין הקליני המרכזי של תסמונת הפיברומיאלגיה. כאב זה מערב את כל חלקי מערכת השרירים והשלד, לרבות הגפיים ועמוד השדרה. כאבי השרירים יכולים לדמות את התחושה המתוארת בשפעת ובאופן טיפוסי הוא אינו מוקל על ידי מנוחה. אדרבה: לעיתים קרובות מדווח כי התסמינים מחמירים בשעות הלילה ובבוקר. עוצמת הכאב ומיקומו אינם אחידים (לעיתים יתרכז הכאב בפלג גוף אחד או ישתנה בעוצמתו על פני זמן). על פי ההגדרה הכאב הממושט נוכח בלמעלה משלושה חודשים.

הפרעות שינה ועייפות כרונית מהווים תסמינים מרכזיים נוספים של תסמונת הפיברומיאלגיה. קיים קושי להירדם והחולים סובלים מיקצות מרובות במהלך הלילה עם תחושה אופיינית ביקצה של שינה שאינה מרעננת. במשך שעות היום סובלים החולים לרוב מתחושה מתמדת של תשישות, עד כדי פגימה בתפקודם היומיומי.

נוסף על תסמינים מרכזיים אלו (כאב ממושט, הפרעות שינה ותשישות), עלולים חולי הפיברומיאלגיה לסבול מקשת רחבה של תסמינים נוספים הכוללים בין היתר: הפרעות בריכוז ובזיכרון, כאבי בטן ותופעות של מעי רגיז (שלשול / עצירות לסירוגין, נפיחות בטנית), כאבי ראש ותסמיני דיכאון.

ההופעה הקלינית של חולה הסובל מהתסמינים המתוארים לעיל אופיינית במידה כזו שלא קשה לזהות את תסמונת הפיברומיאלגיה ולהגיע לאבחנה מהירה. עם זאת, יש להדגיש שחלק ניכר מהתסמינים אינם סגוליים וייתכן ומעידים על קיומן של מחלות רקע מערכתיות, כמו גם על תופעות לוואי של טיפולים תרופתיים שונים. מסיבה זו, הערכת האבחנה המבדלת מהווה חלק הכרחי של תהליך האבחון (ראה טבלה מספר 1).

כאשר עולה החשד הקליני לקיומה של פיברומיאלגיה, מומלץ לקבל מהחולה אנמנזה מכוונת, אשר תסקור את מגוון התסמינים האופייניים למצב זה. אנמנזה כזו תתרכז בנושאים הבאים:

- נוכחות כאב בשרירים, מפרקים, רקמות החיבור, באזורים השונים של הגפיים העליונות והתחתונות, בצוואר, בשכמות, ועל פני הגב האמצעי והתחתון.
- נוכחות תסמינים אופייניים כהפרעות בשינה, לרבות קושי להירדם, יקיצות מרובות במשך הלילה, דפוסי שינה לקויה, שינה בלתי מרעננת.
- תלונות של תשישות מתמשכת לאורך שעות היממה.
- הפרעות בריכוז ובזיכרון, בייחוד בזיכרון לטווח קצר.
- תלונות אופייניות לתסמונת המעי הרגיז, לרבות כאבי בטן, שלשולים, עצירות ונפיחות בטנית.
- תלונות של תכיפות ודחיפות במתן שתן.
- חרדה, תחושת מתח נפשי דכדוך או דיכאון.
- אנמנזה של חבלה ובייחוד חבלה לעמוד השדרה הצווארי, לפני תחילת התסמינים [20].
- הערכה תפקודית כללית, לרבות הערכה של רמת התפקוד המשפחתי, מקצועי והחברתי.
- מומלץ לבקש באנמנזה מידע בנוגע לקיומם של גורמי דחק נפשי מובהקים, לרבות אירועים של שכול טראומטי, התעללות, חשיפה למצבי אלימות, טרור או אירועים מלחמתיים וכו'.
- אנמנזה של מחלה זיהומית או מחלת חום חדה או ממושכת לפני תחילת התסמינים, לרבות זיהום מתועד במחוללים ספציפיים, לפני תחילת התסמינים או בסמוך להופעתם.
- אנמנזה בנוגע לטיפול תרופתי נוכחי וטיפול בעבר.

בנוסף, האנמנזה תתמקד בחיפוש אחר מחלות אחרות, המסבירות התפתחות של כאב מפושט. על האנמנזה להתייחס לתסמינים האופייניים למחלות מפרקים דלקתיות, לרבות נפיחות מפרקית, נוקשות בוקר, כאבי גב בעלי אופי דלקתי (כאב המוחמר בלילה ולאחר מנוחה ומוקל בפעילות גופנית). מומלץ לחפש תסמינים המצביעים על קיומה של מחלת רקמת חיבור, לרבות

תופעת רינו, אפסות חוזרות בחלל הפה, תפרכת הרגישה לשמש וכד'. תלונות של יובש בפה, יובש עיני (תסמונת סיוגרן) ראיות גם הן לתיעוד; תסמינים מסוג זה עלולים להצביע מחד גיסא על קיומה של מחלה אוטואימונית/דלקתית, אך מאידך גיסא אינם נדירים גם בקרב חולים הלוקים בפיברומיאליגיה. מומלץ להתייחס גם לתסמינים או מידע קודם הנוגעים לקיומן של בעיות מפרקיות ניווניות ומכאניות כמו רדיקולופטיה צווארית, היצרות התעלה השדרתית וכד'. מומלץ לבקש באנמנזה פרטים בנוגע לקיומן של תסמונות סומאטיות (כמו מעי רגיז, שלפוחית רגישה וכו'), או תסמינים המרמזים על אפשרות של תסמונות אלו, בקרב קרובי משפחה מדרגה ראשונה של הנבדק/ת. זאת, לאור הנתונים בספרות המצביעים על נטייה משפחתית חזקה לפתח תסמונת פיברומיאליגיה [21], ועל החפיפה הקלינית הניכרת בין תסמונת זו לבין תסמונות פונקציונאליות אחרות [22]. כך, בנוסף לאנמנזה של כאב ממושט אצל קרוב משפחה, אשר לעיתים קרובות אובחן בעבר כ"ראומטיזם" או באבחנות בלתי ספציפיות דומות, מומלץ לשאול לגבי נוכחות תסמינים פונקציונאליים נלווים, לרבות עייפות כרונית, מיגרנות ואף דיכאון, בקרב קרובי המשפחה.

טבלה מספר 1: אבחנה מבדלת של כאב כרוני ממושט

מחלות מערכתיות	מחלות נירולוגיות
מחלות מפרקים דלקתיות כרוניות (דלקת מפרקים שגרונית, דלקת מפרקים ספחתית, זאבת אדמנתית מערכתית, דלקת שדרה מקשחת, סקלרודרמה וכו')	מחלות שריר דלקתיות (מיוזיטיס)
דלקת כבד נגיפית כרונית מסוג C	מחלות שריר מטבוליות (מיופטיות)
מחלות מעי דלקתיות כרונית	מחלות שריר ניווניות
דגנְּת (מחלת צליאק)	מיופטיות אנדוקריניות
היפרפאראתיוראידיזם/היפרפאראתיוראידיזם	מיוטוניה (Myotonia)
חוסר ויטמין D	מיאליגיה טוקסית/תרופתית
היפר/היפותראידיזם	כאב המלווה פגיעה במערכת העצבים המרכזית או ההיקפית (לרבות נירופטיות)

לאחר השלמת האנמנזה, מומלצת בדיקה גופנית מלאה של הנבדק, לרבות בדיקת מפרקים ובדיקה נירולוגית. חשוב להדגיש שלמרות שהקריטריונים החדשים לאבחנה של פיברומיאליגיה אינם דורשים לכאורה בדיקה גופנית, הדבר הכרחי כדי לשלול מחלות מפרקיות דלקתיות וניווניות ואבחנות אחרות. לפיכך, הבדיקה הגופנית מוסיפה להיות חלק מרכזי בתהליך האבחון.

מומלץ שהבדיקה הגופנית תכלול הערכה של רגישות גרמית ושרירית באמצעות לחיצה על נקודות שונות על פני מערכת השלד לרבות נקודות בצוואר, בשכמות, בגפיים העליונות והתחתונות. אין הכרח לתעד את מספר הנקודות הרגישות ואין משמעות לתיעד של "נקודות ביקורת", אך מומלץ שהרופא הבודק ירכוש ניסיון כללי בהערכת רגישות גרמית שרירית.

בכל מקרה בו מעלה הבדיקה הגופנית חשד לקיומה של מחלה ספציפית אחרת, כמו מחלת מפרקים דלקתית או מחלה נוירולוגית, יש להפנות את החולה לבדיקה של מומחה בתחום המתאים.

◀ העיבוד המעבדתי של חולה החשוד כלוקה בפיברומיאלגיה

כיום, לא קיימת בדיקת מעבדה אבחנתית וסגולית עבור תסמונת הפיברומיאלגיה. האבחנה היא קלינית ביסודה ומטרת הבירור המעבדתי היא שלילת אבחנות חלופיות.

לאחר השלמת האנמנזה והבדיקה הגופנית, מומלץ לבצע בירור מעבדתי בהתאם לתוצאות ממצאים מכוונים עשויים להוביל לביצוע בדיקות אבחנתיות בהתאם לשיקול דעתו של הרופא הבודק. יחד עם זאת, מומלץ לבצע בכל מקרה את סדרת הבדיקות הבסיסיות הבאה, לפני מתן אבחנה חד משמעית של פיברומיאלגיה.

- ספירת דם, כללית, תפקודי כליה (קראטינין ואוריאה), רמות סידן וזרחן, אנזימי כבד וקריאטיין פוספוקינאזה (CPK).
- שקיעת דם, C-Reactive Protein (CRP).
- Thyroid Stimulating Hormone (TSH). ההחלטה על ביצוע בדיקות סרולוגיות, לרבות ANA ו RF, היא על פי שיקול דעתו של הרופא המבצע את הבירור ותלויה בקיומם של רמזים קליניים המצדיקים ביצוע בדיקות אלה. עם זאת יש לציין, שהתסמינים המוקדמים של מחלות רקמת חיבור כמו זאבת מערכתית אדמנתית ודלקת מפרקים שגרונית עלולים להיות בלתי ספציפיים בתחילה (כמו עייפות) ועל כן לרוב תהיה הצדקה לביצוע בדיקת אלו.
- לגבי סמנים גנטיים כמו HLA-B27, HLA-B51 וסמנים גנטיים של קדחת ים תיכונית, ההתוויה לביצועם תלויה בתסמינים הקליניים.

◀ הסבר לגבי מהות המחלה

השיחה הראשונה בין הרופא לחולה, המתבצעת בזמן האבחנה, היא בעלת חשיבות רבה עבור המשך הטיפול בחולי פיברומיאלגיה, כמו במחלות כרוניות אחרות, ועשויה להשפיע במידה רבה

על המשך מהלך הטיפול והצלחתו. יש לספק לכל חולה הסבר ברור לגבי האבחנה ולגבי מהות התסמונת. גישה זו מסייעת להפחתת החרדה הכרוכה בכאב כרוני ללא מקור ברור ומסייעת לחולים להתמודד עם מצבם בצורה רציונאלית, תוך התמקדות בשיטות הטיפול ובדפוסי ההתנהגות הרצויים והימנעות מביצוע פעולות אבחנתיות וטיפוליות בלתי מבוססות. חשוב להעמיד לרשות החולים מידע זמין ואמין על התסמונת ועל דרכי ההתמודדות בשפה השגורה בפיהם. מומלץ לשתף בני משפחה קרובים בתהליך הטיפולי כבר בשלב ההסבר, על מנת לשפר את ההבנה והתמיכה בחולה בתוך התא המשפחתי.

במהלך השיחה עם החולה המבוצעת בעת האבחנה, מומלץ להסביר שמדובר בתסמונת כרונית שאינה מתקדמת, אינה גורמת לעיוות המפרקים או לשיתוק ואינה מקצרת את תוחלת החיים. מומלץ להסביר שמטרות התוכנית הטיפולית כוללות שמירה על היכולת התפקודית, בנוסף לשיפור איכות החיים והפחתת התסמינים. במהלך שיחה זו, ראוי להעריך את רמת הפעילות הגופנית של החולה, ולספק הדרכה ראשונית בנוגע לחשיבות הפעילות הגופנית בטיפול בתסמונת הפיברומיאליגיה (ראה להלן).

הטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה הוא רב תחומי, וכולל שילוב בין שיטות תרופתיות לבין שיטות שאינן תרופתיות. כפי שיפורט להלן, הטיפול שאינו תרופתי הוא בעל חשיבות מרכזית במתווה התכנית הטיפולית, וחשיבותו אינה נופלת מזו של הטיפול התרופתי. חשוב, שמציאות זו תובהר לחולים בעת האבחנה. גיוס שיתוף הפעולה המלא והפעיל של החולה מתחילת הטיפול מהווה נדבך הכרחי בהשגת התקדמות בטיפול.

◀ טיפולים בלתי תרופתיים

1) פעילות גופנית (חוזק ראיות גבוה)

פעילות גופנית מהווה נדבך מרכזי בתכנית הטיפולית של חולי פיברומיאלגיה. ההמלצה היא להתחיל בפעילות גופנית סדירה והדרגתית בעלת אופי אירובי. פעילות זו עשויה לכלול צעידה, שחייה, רכיבה על אופניים או כל צורת פעילות אירובית אחרת אשר נוחה לחולה ושניתן לבצע בצורה הדרגתית. חשוב להתייחס לפעילות הגופנית כאל התערבות טיפולית ולא רק כאל המלצה כללית לאורח חיים בריא, ולהבהיר לחולים שההקפדה על "סרגל מאמצים" מיון הפעילות (לא להגביר בצורה פתאומית את המינון, אך גם לא "לשכוח" לבצע את הפעילות) צריכה להיות דומה להקפדה על נטילת תרופה. עצימות הפעילות הגופנית ההתחלתית משתנה בין חולה לחולה. העצימות תלויה, בגיל, בדרגת הכושר ההתחלתית, בקיומן של מחלות רקע (לרבות בעיות אורטופדיות העלולות להגביל סוגי פעילות מסוימים) ובגורמים נוספים. לעיתים קרובות, החולה עצמו הוא השופט הטוב ביותר לגבי דרגת הפעילות הגופנית בה נכון להתחיל. המפתח הוא להתחיל ברמת פעילות אשר מאפשרת התמדה, ולהימנע מפעילות נמרצת יתר על המידה, שעלולה להוביל להחמרה בתסמינים. בסקירה שיטתית של איגוד הקוכריין נמצאו 34 מחקרים רלוונטיים שכללו 2,276 נבדקים עם פיברומיאלגיה. מתוכם, 1,264 טופלו ע"י תכנית של פעילות גופנית [23]. תוצאות המטא-אנליזה הצביעו על השפעה בינונית של פעילות גופנית אירובית על מדדים שונים, לרבות איכות חיים כללית, רמת פעילות וכאב. מסקנת המחקרים הייתה, שהמידע הקיים הוא ברמת אמינות גבוהה בנוגע ליעילות התערבות זו עבור תסמונת הפיברומיאלגיה, בעוד שאין די מידע בנוגע ליעילות הפעילות הגופנית שאינה בעלת אופי אירובי, כמו תרגילי כוח וגמישות. בסקירה שיטתית נוספת של המחקרים בנוגע לפעילות גופנית בפיברומיאלגיה [24]

נסקרו 28 מחקרים אקראיים (רנדומאליים) מבוקרים, אשר השוו בין פעילות אירובית לקבוצות ביקורת ועוד 7 מחקרים אשר השוו בין שיטות שונות של פעילות אירובית. סך הכל השתתפו במחקרים אלה 2,994 חולים. מן התוצאות ניתן ללמוד שפעילות גופנית הפחיתה את הכאב, העייפות, הדיכאון ואת ההגבלה באיכות החיים הקשורה לבריאות. השיפור בכאב נצפה הן עבור פעילות גופנית אירובית המתבצעת על היבשה, והן עבור פעילות המתבצעת במים. התדירות המומלצת הייתה 2-3 פעמים לשבוע. ראוי לציין, שאף כי מרכיבים שונים מתחום הפיזיותרפיה משתייכים לתחום הפעילות הגופנית בעת הנוכחית, לא ניתן להמליץ חד משמעית בעד או נגד טיפול בפיזיותרפיה עבור תסמונת הפיברומיאלגיה.

(2) הידרותרפיה (חוזק ראיות בינוני)

בשונה מפעילות גופנית אירובית המתבצעת במים, המונח "הידרותרפיה" כולל קשת של שיטות טיפול המתבצעות בתוך בריכת מים, לרוב בטמפרטורה גבוהה יחסית, וכוללת בין היתר שיטות טיפול סבילות ופעילות ושילובים שונים בין גישות אלה.

Langhorst וחב' פרסמו סקירה שיטתית ומטא־אנליזה לגבי יעילות הטיפול בהידרותרפיה עבור תסמונת הפיברומיאלגיה [25]. הרושם העולה מן הספרות הקיימת ומהניסיון הקליני כאחד, מצביע על כך שהידרותרפיה היא שיטת טיפול יעילה ובטוחה עבור תסמונת הפיברומיאלגיה. מומלץ לשלב קורס של טיפול בהידרותרפיה בתכנית הטיפול הראשונית של חולים המאובחנים כסובלים מפיברומיאלגיה ובהתאם לתגובה הקלינית לחזור על טיפולים מסוג זה לאורך הטיפול.

בלנאותרפיה (Balneotherapy) (בסיס ראיות בינוני)

בלנאותרפיה היא שיטת טיפול במים חמים, אשר מיושמת משך אלפי שנים באזורים שונים בעולם כטיפול עבור תחלואים שונים, ובעיקר עבור כאבים במערכת השלד. השיטה המסורתית פותחה לרוב באתרים בהם קיימת נביעה טבעית של מים חמים (נביעה געשית) ושולבה לעיתים קרובות ברחצה במים המכילים ריכוז גבוה של מינרלים שונים וכן בשיטות טיפול משלים נוספות (כגון עיסויים). טיפולי בלנאותרפיה ניתנים בישראל באזור ים המלח ובחמי מרפא נוספים ואתרים דומים קיימים בעולם. במאמר סקירה המתייחס לטיפולים אלטרנטיביים שונים עבור תסמונת הפיברומיאלגיה, Baranowsky וחב' [26] סקרו מאמרים המתארים מחקרים אקראיים מבוקרים עבור שיטת טיפול זו בפיברומיאלגיה. בין 4 מחקרים כאלו שדווחו, 3 הראו שיפור משמעותי במצבם של חולי פיברומיאלגיה לאחר טיפול בלנאותרפי [27]. מחקר אחד אף הראה, שהשיפור ברמת הכאב והרגישות ניתן להדגמה עד 6 חודשים לאחר הטיפול [28].

על סמך נתונים אלו, הרושם הוא כי בלנאותרפיה עשויה להביא לשיפור תסמיני מסוים בקרב חולים הלוקים בפיברומיאלגיה, אך יש צורך בביצוע מחקרים מבוקרים נוספים על מנת לבסס את תקפות הראיות התומכות בשיטת טיפול זו. בשלב זה ניתן להמליץ על טיפול בלנאותרפיה בשילוב עם שיטות טיפול אחרות, בחוזק ראיות בינוני.

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (Cognitive Behavioral Therapy - CBT) (חוזק ראיות גבוה)

הטיפול הקוגניטיבי התנהגותי בפיברומיאלגיה מתבסס על ההנחה, שחלק מתהליך עיבוד הכאב במערכת העצבים המרכזית מתבצע במרכזים קוגניטיביים וניתן לשינוי באמצעות התערבויות המשפיעות על תפקודם של מרכזים אלה. הנחה נוספת המובלעת בגישה זו היא, שכאב כרוני הוא מצב המערב בהכרח, מלבד אספקטים ביולוגיים "טהורים" של הגברת הולכת כאב (והפחתת סינון אקטיבי של כאב) - גם אספקטים נוספים כגון דפוסי חשיבה שליליים, ירידה ברמת הפעילות החברתית והכללית וכד'.

שיטות שונות של טיפול קוגניטיבי-התנהגותי מיושמות בטיפול בכאב כרוני (ובפיברומיאלגיה).

Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) היא שיטה המנסה לעצב מחדש מחשבות טורדניות (או גורמות חרדה) באמצעות כלים חשיבתיים. Operant Behavioral Treatment (OBT) היא שיטה המתמקדת בדפוסי התנהגות הקשורים לכאב ומנסה להגביר את רמת הפעילות, להפחית דפוסי חיפוש אחר סיוע רפואי ולגייס אנשים קרובים (כמו בני זוג), על מנת להפחית חיזוקים הניתנים להתנהגויות של כאב.

Bernardy וחב' פרסמו סקירה שיטתית ומטא-אנליזה בנוגע ליעילותה של גישה טיפולית זו עבור תסמונת הפיברומיאלגיה [29]. על סמך נתונים אלה, מומלץ לשלב טיפול קוגניטיבי-התנהגותי במתווה הטיפול של חולי פיברומיאלגיה, ובייחוד אצל חולים הסובלים ממידה ברורה של דיכאון וחרדה, [30].

היפנוזה ודמיון מודרך (חוזק ראיות נמוך)

היפנוזה הינה תהליך אשר במהלכו המטופל מודרך על ידי אדם אחר (המהפנט) באמצעות טכניקות של סוגסטיה (Suggestion) על מנת להשיג השפעה על תחושה סובייקטיבית, רגשות, מחשבות או התנהגות [31]. טכניקות של דמיון מודרך הן שיטות פסיכופיזיולוגיות אשר במהלכן אדם מודרך לדמיין מציאות פנימית שאינה קשורה לגירוי חיצוני [32].

היעילות של שיטות אלה בטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה נסקרה לאחרונה במסגרת מטא-אנליזה מקיפה שבוצעה על ידי Bernardy וחב' [33]. הר האיות המתודולוגית של מחקרים אלו

לא הייתה גבוהה. נדרשים מחקרים נוספים על מנת להבהיר את מקומן של שיטות אלה בטיפול בפיברומיאליגיה.

רפואה משלימה

המונח רפואה משלימה הוא מטבעו כוללני ומתייחס למגוון עצום והטרונגי של שיטות טיפול. חלקן מבוססות על תורות ריפוי בעלות מסורות של אלפי שנים שמקורן במזרח הרחוק, בהודו וכד'. רבות משיטות הטיפול הכלולות תחת כותרת זו נמצאות בשימוש רחב על ידי חולים רבים הסובלים מכאב כרוני, הן באמצעות מסגרות הרפואה המשלימה הקיימות בקופות החולים והן במסגרות פרטיות. רק חלק קטן יחסית משיטות אלו נבדקו במחקרים העונים על הסטנדרטים המקובלים לגבי מחקר מבוקר אקראי עבור תסמונת הפיברומיאליגיה ולפיכך, בסיס הראיות הקיים בנושא זה הוא מוגבל. עם זאת ניתן להתייחס למספר תחומים:

MMT Meditative Movement Therapies (חוזק ראיות נמוך)

המונח MMT מתייחס למגוון שיטות טיפול אלטרנטיבי המבוססות על ביצוע תנועות איטיות בעלות אפקטים דמויי מדיטציה. בין אלה ניתן למנות את הטאי צ'י, צ'יקונג ואת היוגה. המשותף לשיטות אלו, השימוש בתנוחות מסוימות של הגוף, שימת דגש על טכניקות נשימה, והשגת מצב של הרפיה עמוקה [34]. טאי צ'י וצ'י קונג הן טכניקות הלקוחות מהרפואה הסינית המסורתית בעוד שיוגה היא שיטה הודית עתיקה המשלבת מרכיבים של מדיטציה, תנועה ונשימה. השימוש בשיטות אלו כטיפול עבור תסמונת הפיברומיאליגיה נבדק במספר לא קטן של מחקרים, אם כי רבים מהם היו בלתי מבוקרים ובאיכות מתודולוגיות שאינה גבוהה. בניגוד לכך ניתן לציין את הטאי צ'י, אשר נבדק במחקר אקראי מבוקר ברמה גבוהה [35]. מטאי־אנליזה שבוצעה בנוגע לשימוש בשיטות ה־MMT עבור חולי פיברומיאליגיה, הראתה שיפור בהפרעות השינה, ברמת העייפות, בדיכאון ובאיכות החיים הקשורה לבריאות. השיפור בהפרעות השינה עדיין ניכר כעבור 4.5 חודשים במוצע. עם זאת, רק הטיפול ביוגה הביא לשיפור משמעותי ברמת הכאב [36]. על סמך נתונים אלו ניתן להמליץ על שילוב שיטות טיפוליות מתחום ה־MMT, במסגרת הטיפול בפיברומיאליגיה, אך יש להדגיש שרמת הראיות היא נמוכה.

דיקור (אקופונקטורה) (חוזק ראיות נמוך)

דיקור (אקופונקטורה) היא אחת משיטות הרפואה המשלימה הנפוצות ביותר ומקובלת כטיפול עבור כאב כרוני, כמו גם עבור מחלות רבות אחרות. חולים רבים הלוקים בפיברומיאליגיה מטופלים בשיטה זו. במטאי־אנליזה שפורסמה לאחרונה, נסקרו שבעה מחקרים מבוקרים ואקראיים העוסקים באקופונקטורה כטיפול בתסמונת הפיברומיאליגיה [37] בהשתתפות 385

חולים. התוצאות הדגימו אפקט משכך כאב קטן של הטיפול באקופונקטורה, אשר לא היה מובהק במידה מספקת כדי שניתן יהיה להמליץ על טיפול זה עבור תסמונת הפיברומיאלגיה.

◀ עקרונות הטיפול התרופתי בתסמונת הפיברומיאלגיה

כיוון שתסמונת הפיברומיאלגיה מהווה מצב בו קיים ריגוש יתר של מערכת העצבים המרכזית להולכת כאב ועיבודו, הטיפול התרופתי מתבסס על תרופות אשר להן יכולת מוכחת להשפיע על תהליכים אלה. הטיפול התרופתי עשוי לסייע בהפחתה של עוצמת הכאב (תסמין המרכזי של תסמונת הפיברומיאלגיה), בשיפור איכות השינה וכן בהתמודדות עם היבטים נוספים לרבות דיכאון, חרדה ועייפות. יחד עם זאת יש לזכור, שחולים הלוקים בפיברומיאלגיה נוטים להיות רגישים לתופעות לוואי של טיפול תרופתי ובמקרים רבים נאלצים להפסיק את הטיפול עקב כך. לאור זאת, ההמלצה הכללית בנוגע לטיפול התרופתי, היא להתחיל במינונים קטנים ולבצע עלייה הדרגתית במינון התרופות, תוך מעקב אחר התגובה הקלינית של החולים וניטור תופעות הלוואי. המינון הסופי והמיטבי עשוי להשתנות בין חולה לחולה ומומלץ לגלות גמישות בהתאמת המינונים. לא כל חולה המאובחן כלוקה בפיברומיאלגיה מתאים לקבלת טיפול תרופתי. בחלק מהמקרים ניתן להשיג שיפור משמעותי תוך שילוב בין הגישות הבלתי תרופתיות; כמו כן חלק מהחולים נרתעים מנטילת תרופות על בסיס קבוע. ראוי לדון בנושא זה עם החולה בזמן האבחנה ולהבהיר את מקומן של התרופות בתוך התכנית הטיפולית. חשוב להסביר לחולים שטיפול תרופתי לכשעצמו, ללא פעילות גופנית והתערבויות דומות, הוא בעל יעילות מוגבלת. התאמת התרופה המתאימה ביותר עבור כל חולה מתבצעת תוך התחשבות במחלות הרקע, בטיפולים תרופתיים אחרים ובתסמינים המרכזיים מהן סובל החולה. כך למשל, אצל חולה הסובל באופן בולט מהפרעות שינה, ניתן להעדיף תרופה המשפרת את איכות השינה בעוד שאצל חולה הסובל באופן בולט מדיכאון – יש מקום להעדיף תרופה בעלת יעילות אנטי דיכאונית.

הטיפול התרופתי המדורג – אמיתריפטילין [Elatrolet, Elatrol] (בסיס ראיות חזק)

אמיתריפטילין היא תרופה וותיקה מקבוצת התרופות הטריציקליות נוגדות הדיכאון. תרופה זו מומלצת כטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה במינונים שהם לרוב נמוכים מאלה המומלצים כטיפול נוגד דיכאון. מטרת הטיפול באמיתריפטילין לשפר את איכות השינה ולהפחית כאב. יעילות הטיפול הוכחה במספר רב של מחקרים, אם כי ראוי לציין שמדובר במחקרים ישנים יחסית ולא כל המחקרים הם ברמה מתודולוגית גבוהה [38; 39]. המינון המומלץ להתחלת הטיפול הוא 10 מ"ג ומומלץ להתחיל את הטיפול בשעות הערב. על פי הצורך ניתן לעלות בהדרגה במינון לאחר ניסיון של מספר שבועות. תופעות הלוואי השכיחות של אמיתריפטילין

כוללות יובש בפה, עצירות וישנוניות. ראוי להדגיש שהטיפול באמיטריפטילין במינונים נמוכים אלו אינו מהווה טיפול אנטי דיכאוני.

השימוש בתרופת מקבוצת ה־SNRI (בסיס ראיות חזק)

הספרות הרפואית מצביעה על כך, ששימוש בתרופות המעלות את רמת הסרוטונין והנוראפינפרין בצורה משולבת, יעיל עבור כאב בפיברומיאלגיה יותר מתרופות המעלות בצורה סלקטיבית סרוטונין או נוראפינפרין בלבד [40].

דולוקסטין [Cymbalta] (בסיס ראיות חזק)

השימוש בדולוקסטין הביא לשיפור ברמות הכאב ובפרמטרים נוספים של תסמונת הפיברומיאלגיה במחקרים גדולים, מבוקרים ואקראיים, בהשתתפות מספר גבוה של חולים [41; 42]. במחקרים אלה הוכח, כי הטיפול בדולוקסטין יעיל הן עבור חולים הסובלים מדיכאון והן עבור כאלו שאינם מדוכאים. במחקר מבוקר נוסף טיפול בדולוקסטין למשך 6 חודשים, השפיע בעיקר על מרכיבים תפקודיים ופחות מכך רמת הכאב [43]. תופעות הלוואי העיקריות כוללת בחילות (אשר לרוב פוחתות בהדרגה), יובש בפה, הזעה, עצירות וכאבי ראש. דולוקסטין מאושרת לשימוש בארצות הברית ובישראל עבור תסמונת הפיברומיאלגיה. המינון המומלץ הוא 60 מ"ג ליממה אך ברוב המקרים רצוי להתחיל את הטיפול במינון נמוך יותר (30 מ"ג) ולעלות במינון לאחר מספר שבועות, בהתאם לתגובה הקלינית.

[Milnacipran] [Ixel] (בסיס ראיות חזק)

Milnacipran היא תרופה נוספת מקבוצת ה־SNRI, אשר הוכחה כיעילה עבור הטיפול בפיברומיאלגיה במחקרים גדולים, מבוקרים ואקראיים, ובהשתתפות למעלה מ־1,000 חולים [44-46]. הטיפול ב־Milnacipran במינון של 100-200 מ"ג ליממה (מחולק לפעמיים ביממה) הביא לשיפור משמעותי במדדים של כאב, עייפות והערכה כללית. תרופה זו מאושרת כיום כטיפול בפיברומיאלגיה בארצות הברית ואילו בישראל היא מאושרת כטיפול בדיכאון.

SSRI

תרופות מקבוצה זו, המעלות באופן סלקטיבי את רמת הסרוטונין במערכת העצבים המרכזית, הן בעלות יעילות מוכחת כטיפול בדיכאון וחרדה. עם זאת היעילות נוגדת הכאב של תרופות אלו פחותה בהשוואה לתרופות המעלות בצורה משולבת רמות של סרוטונין ונוראדרנלין. מתן משולב של תרופה מקבוצת ה־SSRI (פלואקסטין) [Flutin, Prizma, Prozac] יחד עם

אמיטריפטילין, אשר לה אפקט אדרנרגי, הוכח בעבר כיעיל עבור חולי פיברומיאלגיה [47]. כמו כן מתן תרופות מקבוצת ה־SSRI במינון גבוה יחסית עשוי לשפר את יעילותן כטיפול בכאב, כיוון שבמינון גבוה חלק מתרופת אלו הן בעלות אפקט אדרנרגי. ככלל, כאשר חולה הסובל מדיכאון מאוזן תחת טיפול בתרופה מקבוצת ה־SSRI, אך מוסיף לסבול מכאב משמעותי, יש מקום לשקול החלפה של תרופת ה־SSRI בתרופה מקבוצת ה־SNRI, או לחילופין – תוספת של תרופה בעלת פעילות אדרנרגית, כמו אמיטריפטילין במינון נמוך.

השימוש בתרופות נוגדות כפיון בפיברומיאלגיה: פרגבאלין (Pregabalin) [Lyrica] וגבאפנטין (Gabapentin) [Gabapentin, Gabapentin Teva, Neurontin] (בסיס ראיות חזק)

השימוש בתרופות נוגדות הכפיון: פרגבאלין (Pregabalin) [Lyrica] וגבאפנטין (Gabapentin) [Gabapentin, Gabapentin Teva, Neurontin] פועלות במנגנון של וויסות תעלות סידן (α -2-ligands). תרופות אלו הוכחו כבעלות יעילות עבור תסמונת הפיברומיאלגיה במחקרים מבוקרים גדולים. פרגבאלין, התרופה הראשונה אשר אושרה כטיפול עבור תסמונת הפיברומיאלגיה על ידי מינהל התרופות האמריקאי (FDA), נחקרה במספר מחקרים מבוקרים בהם השתתפו למעלה מ־3,000 חולים [48; 49]. מטא־אנליזה של מחקרים אלו הראתה, שהטיפול בפרגבאלין מביא לשיפור משמעותי באיכות החיים וברמות הכאב של חולי פיברומיאלגיה [50]. מחקר שפורסם לאחרונה הדגים, שיעילות הטיפול בפרגבאלין עדיין נשמרת לאחר שנה של טיפול בתרופה זו [51]. המינון המאושר לשימוש של פרגבאלין בארצות הברית הינו 300-450 מ"ג ליממה אך מומלץ להתחיל את הטיפול בהדרגה ובמינונים נמוכים.

גבאפנטין הינה תרופה הפועלת במנגנון דומה לזה של הפרגבאלין ובמחקר מבוקר יחיד הודגם כי גם לתרופה זו יעילות מול אינבו כטיפול בפיברומיאלגיה [52]. המינון ההתחלתי של גבאפנטין הוא 300 מ"ג בשעות הערב וניתן לעלות במינון בהדרגה במשך מספר שבועות עד מינון מירבי של 2400 מ"ג ליממה.

טרמדול (Tramadol) [Tramadol, Tramadex] (בסיס ראיות בינוני)

הינה תרופה נוגדת כאב אשר פועלת במנגנון משולב, הן כאופיאט (חלש יחסית) והן כמעכבת פירוק של סרוטונין ונוראפינפרין. תרופה זו ניתנת בטיפות או בכדורים ולעיתים בשילוב עם תרופות אנלגטיות אחרות כמו פארצטמול. טרמדול הוכיחה יעילות מתונה בטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה [53].

תרופות ללא עדות ליעילות

אין כל עדות ליעילות הטיפול בתרופות מקבוצת ה־Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) עבור תסמונת הפיברומיאלגיה, למעט במקרים בהם מזהה בעיה דלקתית מקומית, אשר מצדיקה טיפול בתרופות אלו. כמו כן אין עדות ליעילות הטיפול בתרופות אופיואידיות (למעט טרמדול כמתואר לעיל) ומומלץ להימנע משימוש בתרופות אלו, אשר לא רק עלולות להוביל לתופעות לוואי משמעותיות ומתוארות היטב, אלא אף עלולות לגרום באופן פרדוקסאלי להחמרה בכאב [54; 55]. בדומה לכך, אין כל עדות התומכת בטיפול בסטרואידים סיסטמיים, בבנזודיאזפינים או בהורמוני בלוטת התריס. לגבי קלונזפאם סקירה שיטתית של הקוכריין [56] לא מצאה ולו מחקר על השימוש בו לכאב כרוני או לפיברומיאלגיה, ומסקנתם היא כי רצוי להימנע מטיפול בו, לאור קיומם של טיפולים אחרים, יעילים יותר ופחות ממכרים. השימוש בתרופה המכייחת Guaifenesin גם הוא אינו מבוסס ואינו מומלץ.

תרופות מחקריות

לאור הצורך הדחוף במתן פתרונות תרופתיים לאוכלוסייה הגדולה של חולים הפיברומיאלגיה, מספר תרופות נמצאות בתהליכי פיתוח ומחקר עבור תסמונת זו. בין התרופות אשר הוכחו יעילות רבה ביותר ניתן לציין את ה־Sodium Oxybate, תרופה בעלת מנגנון פעולה ייחודי המשפרת את איכות השינה, מפחיתה כאב ומשפרת את רמת התפקוד בקרב חולי פיברומיאלגיה [57]. תרופה זו עדיין אינה נמצאת בשימוש בעת הנוכחית. לאחרונה, קיימת התעניינות רבה בפוטנציאל הטיפול בקנביס ובנגזרותיו במצבים מגוונים של כאב כרוני לרבות בתסמונת הפיברומיאלגיה. Nalibone, נגזרת סינטטית של קנביס, הוכיחה יעילות בטיפול בהפרעות שינה בפיברומיאלגיה [58]. גם קנביס הראה עדות ליעילות מבחינת הטיפול בתסמינים שונים של פיברומיאלגיה במחקר קטן [59]. עם זאת בעת הנוכחית העדויות ליעילות ובטיחות הטיפול בקנביס בפיברומיאלגיה אינן מספקות ודרוש מחקר נוסף בנושא זה.

הטיפול המדורג בפיברומיאלגיה

הגישה המומלצת לטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה היא גישה מדורגת, אשר מביאה בחשבון את המאפיינים הקליניים הייחודיים לכל חולה. כך, הגישה לחולה אשר סובלת באופן מרכזי מהפרעות שינה ותשישות שונה מהגישה לחולה אשר מתאר/ת מרכיב מרכזי של דיכאון, חרדה וכו'. באופן כללי, עקב רגישותם הרבה של חולי פיברומיאלגיה לתופעות לוואי של טיפול תרופתי, מומלץ להתחיל במינונים נמוכים של כל תרופה חדשה ולהעלות את המינונים באופן איטי ומבוקר תוך כדי מעקב קליני אחר החולים.

שלב ראשון:

- הדרכה בנוגע לפעילות גופנית אירובית מדורגת, המותאמת לרמתו התפקודית ולמצב בריאותו הכללית (בסיס ראיות חזק)
- הפנייה להידרותרפיה/ביצוע התעמלות במים (בסיס ראיות בינוני)
- חינוך והסבר לגבי מהות התסמונת ולגבי עקרונות הטיפול (בסיס ראיות חזק)
- התחלת טיפול באמיטריפטילין [אלטרולט] 10-25 מ"ג ליממה, בשעות הערב (בסיס ראיות חזק)
- הפנייה לטיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT) (בסיס ראיות חזק)

שלב שני:

המלצות השלב השני בטיפול בפיברומיאליגיה, מתבססות על הערכה חוזרת של מצב החולה, כ־12 שבועות לאחר התחלת הטיפול. בשלב זה, אם אין שיפור מספק תחת הטיפול שהוחל בשלב הראשון, יש לשקול מעבר לתרופה מקו הטיפול השני, כמפורט להלן. יש לציין, שכל התרופות המומלצות בקו הטיפול השני מצויות בדרגת ראיות דומה, והבחירה ביניהן היא פרטנית לגבי כל חולה ומתבססת על התסמינים הקליניים הבולטים ביותר. מומלץ לשקול את ההתערבויות הבאות:

- טיפול בתרופה מקבוצת ה-SNRI (דולוקסטין [סימבלטה], מילנציפראן [איקסל]) במקום הטיפול באמיטריפטילין או תוספת טיפול ב־SSRI (פלואקסטין [פרוזק]), יחד עם הטיפול באמיטריפטילין (בסיס ראיות חזק)
- התחלת טיפול בפרגבלין [ליריקה] לשיפור איכות השינה והפחתת כאב (בסיס ראיות חזק)
- הפנייה לטיפולי בלנאותרפיה (בסיס ראיות בינוני)
- הוספת טיפול ברפואה משלימה: טאי צי', יוגה (בסיס ראיות חלש)
- שקילת האפשרות לשלב יותר מתרופה אחת, מקבוצות שונות, על פי הצורך

בטבלה מס' 2 מוצגת גישה מדורגת לטיפול בחולה המאובחן כסובל מפיברומיאליגיה:

טבלה 2

הגישה המדורגת לטיפול בתסמונת הפיברומיאליגיה	
חינוך (Education): הסבר ממצה בנוגע למהות התסמונת, הפרוגנוזה ודרכי ההתמודדות	
זיהוי מחוללים היקפיים של כאב (בעיות אנטומיות, טנדיניטיס, בורסיטיס וכו') התורמים לכאב וניתנים לטיפול מקומי	
התחלת מינון נמוך של תרופה טריציקלית (אמיטריפילין, 10 מ"ג)	
שלב באופן נמרץ טיפול שאינו תרופתי, לרבות פעילות גופנית, טיפול קוגניטיבי-התנהגותי, הידרותרפיה	
חזור והערך את התגובה לטיפול לאחר כ-12-24 שבועות. בשלב זה ניתן לשקול עלייה במינון האמיטריפילין (עד 25 מ"ג), או מעבר לתרופה חלופית:	
עבור חולה הסובל באופן מרכזי מהפרעות שינה - התחל טיפול בפרגבלין (ליריקה) או גבאפנטין (נוירנטין).	עבור חולה עם מרכיב בולט של דיכאון, עייפות, הפרעות ריכוז וזיכרון - הוסף תרופה מקבוצת ה-SNRI (דולוקסטין [סימבלטה], מילנציפראן [איקסל], וונלפלקסין [Eflexor], [Viepax])
על פי הצורך הוסף טיפול נגד כאב (טרמדול)	

פיברומיאלגיה היא תסמונת נפוצה, הגורמת סבל ניכר ללוקים בה ומהווה סיבה שכיחה לפניית חוזרות של חולים למערכת הבריאות. הטיפול הרציונאלי בתסמונת הפיברומיאלגיה מחייב הבנה של המנגנון המעורב ומטרתו לרתום את החולה לתכנית פעילה של שיתוף פעולה במסגרת טיפולית ארוכת־טווח, הכוללת התערבויות תרופתיות ובלתי תרופתיות כאחד. טיפול מתאים עשוי להביא לשיפור ניכר באיכות החיים של החולים, לחסוך סבל והוצאות מיותרות ולשמר בצורה מיטבית את רמת התפקוד. במאמר זה ריכזה הקבוצה הישראלית לפיברומיאלגיה את המלצותיה לאבחון וטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה, לטובת ציבור החולים, הרופאים והמטפלים במקצועות הפארה־רפואיים המתמודדים עם בעיה זו בישראל.

נספח:

רשימת טיפולים משלימים שאינם מומלצים עבור תסמונת הפיברומיאלגיה

טיפולים עם המלצה שלילית
כירופרקטיקה
טיפול לייזר
טיפולי שדה מגנטי
טיפולי היפו תרמיה
עיסויים
טיפולים שלא ניתן לתת המלצה חיובית או שלילית לגביהם
אוסטאופטיה
פיזיותרפיה
טיפול באולטרא סאונד

נקודות מפתח: ◀

- פיברומיאלגיה הינה תסמונת שכיחה הגורמת פגיעה ניכרת באיכות החיים ומטילה עומס ניכר על מערכת הרפואה
- כאב כרוני ממושט מהווה את התסמין המרכזי של תסמונת הפיברומיאלגיה המלווה בתסמינים של עייפות, הפרעות ריכוז, כאבי בטן ועוד

- אבחון התסמונת הוא קליני ובדיקות העזר הבסיסיות נועדות לשלול אבחנות חלופיות
- הטיפול בפיברומיאלגיה הינו רב תחומי וכולל מרכיבים חיוניים שאינם תרופתיים כמו פעילות גופנית, טיפול קוגניטיבי-התנהגותי וטיפולים משלימים
- במקביל טיפול תרופתי מבוסס - ראיות עשוי לסייע בהפחתת עוצמת התסמינים.
- התרופות אשר הוכחו כיעילות עבור תסמונת הפיברומיאלגיה כוללות תרופת טריציקליות, תרופות נוגדות כפיון כמו פרגבלין ותרופות מקבוצת ה-SNRI כמו דולוקסטין
- טיפולים משלימים כמו הידרותרפיה וטיפולים המשלבים מדיטציה ותנועה (טאי צ'י, יוגה) הוכחו כיעילים
- הכרת התסמונת, אבחון מהיר ויעל וטיפול מתאים עשויים לשפר את התוצאה ולחסוך סבל ובזבוז משאבים.

1. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6):339-56.
2. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R, Blanca M, Morcillo A, Larios R et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2):R54.
3. Clauw DJ. Fibromyalgia and related syndromes. In: Marc Hochberg et al, editor. *Hochberg: Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia PA: Mosby Elsevier; 2010. 769-82.
4. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(2):141-54.
5. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):19-28.
6. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4):519-26.
7. Buskila D, Abramov G, Biton A, Neumann L. The prevalence of pain complaints in a general population in Israel and its implications for utilization of health services. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1521-5.
8. Ablin JN, Cohen H, Clauw DJ, Shalev R, Ablin E, Neumann L et al. A tale of two cities – the effect of low intensity conflict on prevalence and characteristics of musculoskeletal pain and somatic symptoms associated with chronic stress. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(6 Suppl 63):S15-S21.
9. Ablin JN, Oren A, Cohen S, Aloush V, Buskila D, Elkayam O et al. Prevalence of fibromyalgia in the Israeli population. *Clin Exp Rheumatol*. In press 2012.
10. Ablin JN, Cohen H, Eisinger M, Buskila D. Holocaust survivors: the pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among Holocaust survivors. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(6 Suppl 63):S51-S56.
11. Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I, Hyat K, Slefer A, Buskila D. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. *J Investig Med* 2012; 60(4):685-8.
12. Doron Y, Peleg R, Peleg A, Neumann L, Buskila D. The clinical and economic burden of fibromyalgia compared with diabetes mellitus and hypertension among Bedouin women in the Negev. *Fam Pract* 2004; 21(4):415-9.
13. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(12):671-8.

14. Buskila D, Mader R. Trauma and work-related pain syndromes: risk factors, clinical picture, insurance and law interventions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(2):199-207.
15. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia – a review. *Joint Bone Spine* 2008; 75(3):273-9.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33(2):160-72.
17. Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *J Rheumatol* 2003; 30(3):567-74.
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5):600-10.
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38(6):1113-22.
20. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury [see comments]. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40(3):446-52.
21. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):944-52.
22. Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2).
23. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003786.
24. Hauser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):R79.
25. Langhorst J, Musial F, Klose P, Hauser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome- a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9):1155-9.
26. Baranowsky J, Klose P, Musial F, Hauser W, Dobos G, Langhorst J. Qualitative systemic review of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine treatments in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2009; 30(1):1-21.
27. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D et al. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20(1):15-9.
28. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002; 22(2):56-9.

29. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, Hauser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome – a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010; 37(10):1991-2005.
30. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012.
31. Green JP, Barabasz AF, Barrett D, Montgomery GH. Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2005; 53(3):259-64.
32. Menzies V, Gill TA. The idea of imagination: an analysis of "imagery". *Adv Mind Body Med* 2004; 20(2):4-10.
33. Bernardy K, Fuber N, Klose P, Hauser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12:133.
34. Larkey L, Jahnke R, Etnier J, Gonzalez J. Meditative movement as a category of exercise: implications for research. *J Phys Act Health* 2009; 6(2):230-8.
35. Wang C, Schmid CH, Roness R, Kalish R, Yin H, Goldenberg DL et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med* 2010; 363(8):743-54.
36. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Hauser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2012.
37. Langhorst J, Klose P, Musial F, Irnich D, Hauser W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4):778-88.
38. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29(11):1371-7.
39. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(6):697-702.
40. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32(5):305-16.
41. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119(1-3):5-15.
42. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136(3):432-44.
43. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008; 1:91-102.
44. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH, Gendreau JF, Wang Y. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9):2745-56.

45. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36(2):398-409.
46. 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(11):1988-2004.
47. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39(11):1852-9.
48. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4):1264-73.
49. 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(3):502-14.
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(4):706-15.
51. Arnold LM, Emir B, Murphy TK, Zeiher BG, Pauer L, Scott G et al. Safety profile and tolerability of up to 1 year of pregabalin treatment in 3 open-label extension studies in patients with fibromyalgia. *Clin Ther* 2012; 34(5):1092-102.
52. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Jr. et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1336-44.
53. Russell IJ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology* 2000; 6:250-7.
54. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. *Am J Med* 2011; 124(10):955-60.
55. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14(2):145-61.
56. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD009486.
57. 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(6):935-42.
58. 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(2):604-10.
59. Fiz J, Duran M, Capella D, Carbonell J, Farre M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 2011; 6(4):e18440.