

Ινομυαλγία: Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Ι.Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ¹
Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ²
Γ.Π. ΚΑΜΠΑΚΗΣ²
Χ. ΤΣΙΓΑΛΟΥ³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ινομυαλγία αποτελεί μια ιδιαίτερα σύνθετη διαδικασία που πρέπει να μεθοδεύεται και να εφαρμόζεται από ομάδα ειδικών η οποία οφείλει να δημιουργεί πρόγραμμα σφαιρικής αντιμετώπισης όλων των εκδηλώσεων της νόσου. Φαρμακευτική αγωγή, εκπαίδευση, ψυχολογική παρέμβαση και προγράμματα αποκατάστασης αποτελούν σημαντικά και αλληλένδετα τμήματα αυτής της προσπάθειας.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(1):29-40

Όροι ευρετηρίου: ινομυαλγία, αντικαταθλιπτικά, πρεμιστικά, αναστολείς ΜΑΟ, εκπαίδευση, ψυχολογική παρέμβαση, αποκατάσταση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη δύσκολη και σύνθετη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ινομυαλγία (INM) θα πρέπει, εκτός του θεράποντος ιατρού, να συμμετέχουν και άλλοι ειδικοί όπως φυσίατρος, ψυχίατρος, φυσιοθεραπευτής, εργοθεραπευτής, κλινικός ψυχολόγος, νοσηλεύτης, κ.α. Η ομάδα αυτή, σύμφωνα με τις εκδηλώσεις της νόσου και τις επιπτώσεις σε κάθε πλευρά της ζωής των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, οφείλει να θέτει στόχους για τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης, των συμπτωμάτων, της σωματικής και ψυχικής ευεξίας καθώς και της κοινωνικής δραστηριοποίησής τους. Στη κοινή προσπάθεια τους θα χρησιμοποιηθούν φάρμακα, φυσιοθεραπευτικά προγράμματα αποκατάστασης και ψυχοθεραπευτικές τεχνικές, και στην ορθολογική τους επιλογή και εφαρμογή θα βοηθήσουν οι πληροφορίες από το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και οι γνώσεις τους για τους μηχανισμούς αιτιοπαθογένειας της νόσου.

¹ Ρευματολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας

² Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

³ Τμήμα Βιοπαθολογίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται μέσω μιας σειράς εξειδικευμένων ερωτηματολογίων¹ τα κυριότερα των οποίων μετρούν:

- Φυσική και ψυχοκοινωνική λειτουργία (SF-36², Sickness Impact Profile³, Multidimensional Pain Inventory⁴, FIQ-Fibromyalgia Impact Questionnaire⁵).
- Συναισθηματικό stress (Symptom Checklist 90⁶, Beck Depression Inventory⁷, Center for Epidemiological Studies Depression Scale⁸).
- Αντίληψη του πόνου και εκδήλωση συμπεριφορών σ'αυτόν (Survey of pain Attitudes⁹, Pain Beliefs and Perception Inventory¹⁰).
- Ικανότητα διαχείρισης προβλημάτων (Coping Strategies Questionnaire¹¹).
- Αναγκαία καθίσταται και η αναφορά στα προτεινόμενα από τους Dunkl και συν.¹² προκαταρκτικά κριτήρια απάντησης στη θεραπεία ασθενών με INM:
 - FIQ < 45(0= καμία προσβολή, 80= max).
 - Ένταση πόνου < 5(0= καθόλου πόνος, 10= max).
 - Αριθμός TPs < 14.
 - Ολικό σκορ έντασης πόνου στα TPs < 85 (18 TPs με κλίμακα πόνου 0 -10/TP, ολικό σκορ από 0-180).
 - Θετική θεωρείται η απόκριση αν υπάρχει βελτίωση στις 3 από τις 4 προηγούμενες παραμέτρους στο βαθμό που κάθε μια προαπαιτεί.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τα αντικαταθλιπτικά αποτελούν τα φάρμακα που κατά κύριο λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της INM και έπονται τα ηρεμιστικά και τα υπνωτικά όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα οπιοειδή, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της N-methyl-D-aspartate (NMDA), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης-3 (5-HT3), τα απλά αναλγητικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

1. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

1.1. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Φάρμακα αυτής της κατηγορίας όπως η αμι-

τριπυλίνη και η κυκλοβενζαπρίνη ελαττώνουν τον πόνο αποκλείοντας την επαναπρόσληψη της 5-HT, σεροτονίνης ή νορεπινεφρίνης (NE), ασκώντας δράση ανταγωνιστή στους ισταμινεργικούς και χολινεργικούς νευραδιαβιβαστές, ενώ έχει αναφερθεί και δράση τους στους NMDA υποδοχείς^{13,14}. Μελέτη των Ozerbil και συν.¹⁵ διαπίστωσε βελτίωση της αερόβιου ικανότητας των ασθενών με INM μετά τη χορήγηση αμιτριπυλίνης ή φλουοξετίνης. Η χορήγηση πολύ χαμηλών δόσεων αμιτριπυλίνης, νορτριπυλίνης ή δοξεπίνης, αρχίζοντας από 5 mg και αυξάνοντας, βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου των ασθενών¹⁶.

1.2. Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRIs)

Τα φάρμακα αυτά όπως η τροπισετρόνη, η φλουοξετίνη, η σιταλοπράμη και η παροξετίνη (για την οποία πιθανολογείται δράση και ως αποκλειστής της επαναπρόσληψης της NE) έχουν φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της INM^{13,17}. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι ο πλέον ειδικός αναστολέας, η σιταλοπράμη έχει τη μικρότερη αποτελεσματικότητα¹⁸.

Προσοχή απαιτείται στη δοσολογία μια και ασκούν αναλγητική δράση σε ορισμένη δοσολογία ενώ σε άλλη έχουν δράση ενισχυτική του πόνου. Για παράδειγμα η χορήγηση 5 mg τροπισετρόνης/ημέρα έχει καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα από αυτό των 10 mg ενώ τα 50mg δεν έχουν αποτέλεσμα¹⁹. Παρόμοια δεδομένα αναφέρουν οι Spath και συν.²⁰ οι οποίοι χορηγώντας τροπισετρόνη με μορφή ενδοφλεβίων ώσεων των 5 mg/ημέρα διαπίστωσαν σημαντική μείωση του πόνου μετά από 5 ημέρες. Η ευεργητική αυτή επίδραση διήρκεσε από μια ημέρα έως 12 βδομάδες, όπως αναφέρθηκε από τους Tolk και συν.²¹ και 3 ημέρες από τους Muller και συν.²². Η ευεργητική της δράση δεν περιορίζεται μόνο στο πόνο αλλά παρατηρείται και βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, των συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα, της κόπωσης, της πρωινής δυσκαμψίας, της κατάθλιψης,

του άγχους και του αισθήματος της ψυχρότητας των άκρων χειρών^{23,24}. Οι παρενέργειες αν και εμφανίζονται συχνά (έως και στο 63% των ασθενών) είναι συνήθως ήπιες, όπως κεφαλαλγία και δυσκοιλιότητα. Οι Koeppe και συν.²⁵, μελετώντας τη χορήγηση τροπισετρόνης σε ασθενείς με INM με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (f-MRI), διαπίστωσαν ελάττωση της ενεργοποίησης των εγκεφαλικών περιοχών που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου όταν προκαλούσαν εξωγενή επώδυνα ερεθίσματα.

1.3. Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors - SNRIs)

Τα φάρμακα αυτά όπως η βενλαφαξίνη, η ντουλοξετίνη και η μιπραζαπίνη αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης και της ΝΕ και όπως φαίνεται από σειρά ερευνών, ελαττώνουν τα συμπτώματα του πόνου, της κόπωσης, του άγχους και της κατάθλιψης της INM²⁶⁻²⁸. Οι Arnold και συν.²⁹ μετά από χορήγηση ντουλοξετίνης αναφέρουν βελτίωση του πόνου και της ποιότητας ζωής των ασθενών προκαλώντας μόνο ήπιες παρενέργειες όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και αϋπνία. Οι Sayar και συν.²⁷ διαπίστωσαν σε ανάλογη μελέτη με βενλαφαξίνη, μείωση του πόνου, της κατάθλιψης και του άγχους. Οι ασθενείς που έλαβαν μιπραζαπίνη, στη πλειονότητά τους βελτίωσαν την ένταση των συμπτωμάτων της νόσου και της βαρύτητας της κατάθλιψης²⁸.

Το κατά πόσο είναι ευεργετική η δράση των αντικαταθλιπτικών στην INM συγκριτικά με την αντίστοιχη δράση τους στη κατάθλιψη των ασθενών με INM, διαπιστώνεται σε μια μετα-ανάλυση 13 μελετών³⁰ όπου αναφέρεται ότι σε όλες, εκτός από μία³¹ όπου παρατηρείται ότι η επίδραση τους στην INM ασκείται ανεξάρτητα της επίδρασής τους στη κατάθλιψη.

2. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ Ν-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA)

Οι αναστολείς αυτοί όπως η κεταμίνη και η δεξτρομεθορφάνη φάνηκε να μπορούν να ο-

δηγήσουν στη μείωση του πόνου των ασθενών με INM³². Προκαλούν όμως μια σειρά σοβαρές παρενέργειες, όπως ψυχομιμητικές ή ψυχοτρόπες διαταραχές (αίσθημα απώλειας της αντίληψης της πραγματικότητας, διαταραχή της αντίληψης της εικόνας του σώματος, οπτικές διαταραχές, άγχος, επιθετικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, δυσαρθρία, κ.α.). Η σύγχρονη χορήγησή τους με κάποιο ασθενές οπιοειδές όπως το tramadol φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Σε μια μελέτη χορήγησης προοδευτικά αυξανόμενης δόσολογίας δεξτρομεθορφάνης (από 50 στα 200 mg/ημέρα) και 200 mg tramadol αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 58%. Συχνότερες παρενέργειες αποτελούσαν η ζάλη, η διανοητική σύγχυση, η ναυτία και η κόπωση³².

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟΞΕΙΔΑΣΗΣ (ΜΑΟ)

Η ΜΑΟ διακρίνεται σε 2 μορφές. Τη ΜΑΟ-Α, υπόστρωμα δράσης της οποίας συνήθως είναι η ΝΕ, η 5-ΗΤ και η ντοπαμίνη και τη ΜΑΟ-Β που είναι η ντοπαμίνη, η τυραμίνη και η φαινυλεθουλαμίνη. Φάρμακα που αναστέλλουν αμφότερες τις μορφές της όπως η φαινελζίνη και η τρανυλκυπρομίνη έχουν δοκιμαστεί, αλλά λόγω της θανατηφόρου αλληλεπίδρασής τους με μια σειρά άλλα φάρμακα ή με την τυραμίνη των τροφών δεν έτυχαν ευνοϊκής ανταπόκρισης. Τα νεότερα όμως σκευάσματα όπως οι αναστρεπτοί αναστολείς της ΜΑΟ (RIMAs, reversible inhibitors of MAO-A) όπως η πιρλινδόλη και η μοκλοπεμίδη φάνηκε ότι προσφέρουν³³.

4. ΑΣΘΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Το tramadol που συνδυάζει αγωνιστική δράση στον μ-υποδοχέα των οπιοειδών και σύγχρονη ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της ΝΕ φάνηκε ότι προσφέρει σημαντικά στη θεραπεία της INM. Οι Bennett και συν.³⁴ αναφέρουν βελτίωση της λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής των ασθενών σε συνδυασμό με ελάττωση του πόνου, της δυσκαμψίας και των

διαταραχών του ύπνου, μετά τη χορήγησή του σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά INM. Σε ποσοστό 20,5% αναφέρθηκαν παρενέργειες του φαρμάκου όπως ναυτία, ζάλη, κνησμός, δυσκοιλιότητα και υπνηλία.

5. ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ ΥΠΝΩΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Συνήθως χρησιμοποιούνται οι βενζοδιαζεπίνες, αυξημένη πυκνότητα των υποδοχέων των οποίων βρέθηκαν στα αιμοπετάλια ασθενών με INM και συσχετίστηκαν θετικά με τον πόνο και με το αίσθημα κόπωσης¹⁶. Φαίνεται ότι βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου (ζολπιδέμη) και το σύνδρομο ανήσυχων κνημών (κλοναζεπάμη), αλλά όχι όμως ιδιαίτερα τον πόνο όπως θα αναμένετο από την ανασταλτική δράση τους στο εξαρτώμενο από τους γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) υποδοχείς σύστημα αγωγής επώδυνων ερεθισμάτων στο νωτιαίο μυελό¹⁶.

6. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Η πρεγκαμπαλίνη σε δυο μελέτες^{35,36}, σε δοσολογία 150-450 mg/ημέρα διάρκειας 8 βδομάδων και σε δοσολογία 300-600 mg/ημέρα διάρκειας 26 βδομάδων, αντίστοιχα οδήγησε σε βελτίωση του πόνου, της κόπωσης και της ποιότητας του ύπνου.

7. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

Συνήθως δεν προσφέρουν ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της INM¹⁶. Σε μελέτη των Wolfe και συν.³⁷ φάνηκε ότι η χορήγηση ακεταμινοφαίνης βελτίωσε τον πόνο ελάχιστα στο 46,4% των ασθενών, μέτρια στο 24,8% και σημαντικά στο 1,8%, ενώ η χορήγηση ΜΣΑΦ είχε συγκριτικά καλύτερη αποτελεσματικότητα (44% έναντι 21,1% της ακεταμινοφαίνης). Ευνοϊκή φάνηκε η επίδραση της ακεταμινοφαίνης και στη μελέτη των Bennett και συν.³⁸

8. ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Έχουν δοκιμαστεί επίσης και μια σειρά άλλων φαρμάκων και ουσιών, όπως π.χ. η D-ριβόζη που

αυξάνει την παραγωγή ενέργειας στο κύτταρο και έδειξε να βελτιώνει τον πόνο, το αίσθημα ευεξίας και τη διανοητική διαύγεια ομάδας ασθενών με INM³⁹. Η χορήγηση άτυπων αντιψυχωτικών φαρμάκων όπως η ολανζαπίνη⁴⁰ ή αντιπικίων όπως η βλακυκλοβίρη⁴¹, δε φάνηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση. Σε συνύπαρξη και τοπικών πυροδοτούτων επώδυνων σημείων (trigger points) πιθανόν να προσφέρει η τοπική έγχυση αναισθητικών.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η εκπαίδευση και οι ψυχολογικές τεχνικές υποστήριξης των ασθενών με INM, πριν από την προσπάθεια εφαρμογής τους από τους θεραπευτές, προϋποθέτουν τη κατανόηση των αντιλήψεων που έχουν οι ασθενείς για τη νόσο τους.

Σχηματικά όπως αυτές περιγράφησαν σε στάδια από τους Prochaska και Diclemente⁴² είναι οι ακόλουθες:

- Οι ασθενείς ακόμη και έχοντας χρόνια πόνο δεν έχουν αντιληφθεί ότι έχουν πρόβλημα.
- Οι ασθενείς προσπαθούν να βρουν εξήγηση για τα συμπτώματά τους και αναρωτιούνται αν αυτά αποτελούν τμήμα της καθημερινής τους ζωής.
- Οι ασθενείς συζητούν με σημαντικά για αυτούς πρόσωπα και ψάχνουν για πληροφόρηση, αλλά όταν αυτή προσφέρεται από το γιατρό τους η διάγνωση της INM δεν γίνεται άμεσα αποδεκτή.
- Οι ασθενείς αποδέχονται τη διάγνωση και αρχίζουν να συνεργάζονται με τις υπηρεσίες υγείας προκειμένου να αλλάξουν συμπεριφορά και να υποβληθούν σε θεραπευτικά προγράμματα
- Αρχίζει να βαθαίνει η γνώση των ασθενών για τα θεραπευτικά σχήματα και αναζητούν όταν χρειάζονται βοήθεια από τους επαγγελματίες υγείας.

Η εκπαίδευση του ασθενούς και του περιβάλλοντός του σχετικά με τη φύση, την κλινική έκφραση και την πορεία της νόσου διευκολύνει σημαντικά την εφαρμογή κάθε θεραπευτικής παρέμβασης και όπως φάνηκε βελτιώνει τον πόνο, την ποιότητα του ύπνου, τη κόπωση, την αερόβια ικανότητα

και το αίσθημα του ασθενούς ότι θα τα καταφέρει^{43,44}. Ως προς τον αριθμό των συνεδριών που απαιτείται, οι Jeffrey και συν.⁴⁵ συγκρίνοντας μια ομάδα ασθενών που υπεβλήθη σε μια συνεδρία συγκριτικά με ομάδα που υπεβλήθη σε 12 συνεδρίες σε διάστημα 8 εβδομάδων, διαπίστωσε βελτίωση των συμπτωμάτων της INM μόνο στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας.

Ιδιαίτερα αποδίδει η εκπαίδευση όταν συνοδεύεται από κατάλληλο πρόγραμμα αποκατάστασης⁴⁴ (ασκήσεις, χειρομαλάξεις, ψυχοθεραπεία). Τεχνικές που επικουρικά στοχεύουν στη βελτίωση της ικανότητας του ασθενούς να αντιμετωπίσει από μόνος του τα συμπτώματα της νόσου φαίνεται να εμφανίζουν ευνοϊκά αποτελέσματα στη βαρύτητα της INM, στον πόνο, στη φυσική δραστηριότητα και τα τοπικά επώδυνα σημεία (TPs)⁴⁶.

Τέσσερις είναι συνήθως αυτές οι τεχνικές:

- Οι ασθενείς βοηθούνται να θέτουν προοδευτικά πραγματοποιησίμους στόχους όπως π.χ. την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (βάδισμα 10 λεπτά 3 φορές τη βδομάδα με προοδευτική αύξηση της διάρκειας και συχνότητας).
- Οι ασθενείς παρακολουθούν άλλους ασθενείς με INM που με τη κατάλληλη παρέμβαση βελτίωσαν τη λειτουργία τους και τα συμπτώματά τους. Σε αυτό προσφέρουν οι ομαδικές θεραπείες και οι οργανώσεις των ασθενών.
- Οι ασθενείς συναναστρέφονται κοινωνικά άλλους ασθενείς με INM με θετικές σκέψεις και πρακτικές και βοηθούνται έτσι στη θετική συμπεριφορά.
- Οι ασθενείς εκτιμώντας και βαθμονομώντας σε κλίμακες τα συμπτώματά τους προσπαθούν να τα αντιμετωπίσουν.

Σημαντικά προσφέρουν επίσης οι ψυχολογικού τύπου παρεμβάσεις με τη μορφή της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (ΓΣΘ)^{47,51}. Οι χειρισμοί αυτοί μεταβάλλουν την αντίληψη του πόνου και τη συμπεριφορά των εγκεφαλικών λειτουργιών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου⁴⁷ σε ποικίλες καταστάσεις όπως στους υγιείς μετά από εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων ή κοινωνικού stress⁴⁸, στον πόνο των καρκινοπαθών⁴⁹ και στην

INM^{47,50}. Οι Lang και συν⁵⁰ παρατήρησαν αύξηση πόνου σε ασθενείς με INM στους οποίους έδειχναν φωτογραφίες με επώδυνες καταστάσεις συγκριτικά με φωτογραφίες χωρίς τέτοιο περιεχόμενο. Οι Montoya και συν.⁴⁷ μετά από εφαρμογή ερεθισμάτων στα TP's των ασθενών διαπίστωσαν ότι η παρουσία σημαντικών γι' αυτούς προσώπων στη διάρκεια αυτής της διαδικασίας οδήγησε σε σημαντική υποκειμενική και αντικειμενική ελάττωση του πόνου σε εξωγενή επώδυνα ερεθίσματα και στην ελάττωση της ενεργοποίησης εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου.

Όπως φάνηκε σε μελέτη των Nielson και συν.⁵² μια σειρά παραμέτρων καθορίζουν την ευνοϊκή ή μη απόκριση των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα. Είναι η αίσθηση ελέγχου του πόνου από τους ασθενείς, η πεποίθησή τους ότι η INM δεν είναι κατ' ανάγκη αναπηρική κατάσταση, ότι ο πόνος δεν αποτελεί σημείο οργανικής βλάβης, η αναζήτηση βοήθειας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, η προοδευτικά αυξανόμενη δραστηριότητά τους και η χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου από τους ίδιους. Οι Bennett και Nelson⁵¹ συνδυάζοντας ΓΣΘ, φάρμακα, ασκήσεις και εκπαίδευση αναφέρουν βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον πόνο και των στρατηγικών αντιμετώπισης της INM. Η ΓΣΘ βοηθά τους ασθενείς να αντιληφθούν την επίδραση των σκέψεων, προσδοκιών ή συμπεριφορών τους στα συμπτώματά τους, δίνοντας έμφαση στο ρόλο των ασθενών για το χειρισμό της νόσου και διδάσκοντας με τρόπο συστηματικό τρόπους γνωσιακής και συμπεριφορικής αντιμετώπισης της κατάστασής τους (π.χ. ελαττώνοντας την προσοχή από τον πόνο με ευχάριστες δραστηριότητες, επιτυγχάνοντας ισορροπία μεταξύ της καθημερινής εργασίας και των ευχάριστων δραστηριοτήτων, κ.α.) όπως φάνηκε από σειρά μελετών⁵³.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Προκειμένου να δημιουργηθεί και να εφαρμοστεί σωστά ένα πρόγραμμα αποκατάστασης

θα πρέπει:

- Να υπάρχει συνεργασία της ομάδας αποκατάστασης (ιατρός, φυσιοθεραπευτής, εργοθεραπευτής, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός) με τον ασθενή και με τα σημαντικά για αυτόν πρόσωπα (οικογένεια, φίλοι, συνάδελφοι).
- Να αξιολογηθεί ο ασθενής σε ποικίλες παραμέτρους που αφορούν στη φυσική του ικανότητα, την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων και τη ψυχική του κατάσταση μέσω ερωτηματολογίων.
- Να αξιολογηθεί η γενική κατάσταση της υγείας του και τυχόν συνυπάρχοντα νοσήματα (ρευματοπάθειες, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαταραχές μεταβολισμού, προσβολή αισθητηρίων οργάνων, κ.α.) καθώς και η φαρμακευτική θεραπεία που τυχόν λαμβάνει γι' αυτά και που ίσως να επηρεάζει την εφαρμογή του προγράμματος.
- Να εξεταστούν οι ιδιαιτερότητες του ασθενούς (καθημερινή ζωή, προτιμήσεις, κοινωνικές υποχρεώσεις, κ.α.).
- Να τεθούν ρεαλιστικοί στόχοι προσαρμοσμένοι στις ανάγκες του ασθενούς με σταδιακή και κλιμακωτή ολοκλήρωσή τους.
- Να συνδυαστεί η άσκηση με εκπαίδευση και ψυχοθεραπεία. Οι Hadhazy και συν.⁵⁸ σε μετα-ανάλυση 802 συνολικά ασθενών με INM διαπιστώνουν ότι ο παραπάνω συνδυασμός πλεονεκτεί της εφαρμογής μόνο προγράμματος ασκήσεων.
- Κάθε ενόχληση του ασθενούς κατά την εφαρμογή του προγράμματος θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά και αν χρειάζεται να προσαρμόζεται αυτό ή να διακόπτεται προσωρινά. Ανάμεσα σε μια σειρά ασκήσεων συνιστάται περίοδος ανάπαυσης.

Οι Sherman και συν.⁵⁴ συνιστούν πρόγραμμα χαμηλής έντασης 5 λεπτών την ημέρα με προοδευτική αύξηση στα 30-40 λεπτά για τρεις μέρες τη βδομάδα, ενώ οι Bennett και Mc Cam⁵⁵ αερόβιες ασκήσεις με προοδευτική αύξηση της καρδιακής συχνότητας μέχρι τους 120-150 παλμούς/λεπτό, 40 λεπτά την ημέρα για 3 μέρες τη βδομάδα. Η

βάδιση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με περιορισμένες ικανότητες να ασκηθούν, προσφέρει στη βελτίωση της φυσικής ικανότητας, του αισθήματος ευεξίας, της ποιότητας ζωής και του πόνου και αν συνεχιστεί έχει μακροχρόνια ευνοϊκά αποτελέσματα⁵⁶. Οι Dobkin και συν.⁵⁷ μελετώντας κατά πόσο οι γυναίκες ασθενείς με INM συνεχίζουν το πρόγραμμα των αερόβιων και μυϊκής διάτασης ασκήσεων στο σπίτι ένα τρίμηνο μετά την υπό επίβλεψη ολοκλήρωσή του, αναφέρουν ότι η συμμόρφωση ήταν χαμηλή όσο υψηλότερο ήταν το stress πριν και κατά την εφαρμογή του προγράμματος και όσο υψηλότερη ήταν η λειτουργική ανικανότητα στην έναρξη της θεραπείας και μεγαλύτερα τα εμπόδια της καθημερινής ζωής στην εφαρμογή του προγράμματος. Οι Schachter και συν.⁶¹ συγκρίνοντας δυο ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε προοδευτικά αυξανόμενης έντασης πρόγραμμα ασκήσεων 30 λεπτών την ημέρα ή 2 συνεδριών την ημέρα με συνολική διάρκεια 30 και πάλι λεπτών δε διαπίστωσαν κάποια μεταξύ τους διαφορά ως προς τα αποτελέσματα.

Οι ασκήσεις που εφαρμόζονται πρέπει να αυξάνουν το εύρος κίνησης των αρθρώσεων, την αερόβια ικανότητα και τη μυϊκή ισχύ των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι οι υψηλής έντασης ασκήσεις φαίνεται να έχουν τα καλύτερα αποτελέσματα, όπου αυτό δεν είναι δυνατόν οι χαμηλής ή μέτριας έντασης ασκήσεις, όπως η βάδιση, δείχνουν να προσφέρουν σημαντικά^{59,60}. Καλύτερα αποδίδει πρόγραμμα ασκήσεων μαζί με ασκήσεις σε πισίνα ή/και λουτροθεραπεία. Η άσκηση βελτιώνει την αιμάτωση και το μεταβολισμό των μυών, αυξάνει τη μάζα τους, την έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) και ινσουλινοτρόπου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) και τον ερεθισμό των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών. Ελαττώνει επίσης τα επίπεδα μεσολαβητών φλεγμονής όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και το λευκοτριένιο-B4 (LTB4) και βελτιώνει τη λειτουργία του άξονα⁶²⁻⁶⁴. Σε γενικές γραμμές βελτιώνει τη φυσική κατάσταση, το αίσθημα ευεξίας και την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών^{59,60,65}.

Είναι χρήσιμο να ασχοληθούμε με το ερώτημα

κατά πόσο είναι προσβεβλημένη η φυσική ικανότητα των ασθενών με ινομυαλγία και αν αυτοί μπορούν να υποβληθούν σε κάποιο πρόγραμμα ασκήσεων. Σε μελέτη με τη χρήση P-33 MRS κατά τη διάρκεια αερόβιας και αναερόβιας άσκησης φάνηκε ότι οι ασθενείς με INM χρησιμοποιούν λιγότερο ικανοποιητικά τους πλούσιους σε απόδοση ενέργειας φωσφορικούς μεταβολίτες στο ανώτερο επίπεδο άσκησης⁶⁶. Επίσης οι ασθενείς με INM μετά την εφαρμογή σύσπασης στους τετρακέφαλους εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της διάρκειας του πόνου που προκαλεί αυτή η άσκηση αλλά όχι μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁶⁷. Όπως όμως φάνηκε από δυο αξιόλογες μελέτες, οι ασθενείς αυτοί έχουν την ικανότητα να υποβληθούν σε ένα σωστά δημιουργημένο και εφαρμοσμένο πρόγραμμα άσκησης. Οι Panton και συν.⁶⁸ συγκρίνοντας μέσης ηλικίας γυναίκες με INM με ανάλογης και μεγαλύτερης ηλικίας υγιείς γυναίκες, διαπίστωσαν παρόμοιο επίπεδο λειτουργικότητας (χρησιμοποιώντας το Continuous Scale – Physical Functional – Performance Test) και ισοκινητική ισχύ των κάτω άκρων στις γυναίκες ασθενείς συγκριτικά με τις υγιείς μεγαλύτερης ηλικίας. Θα πρέπει λοιπόν, το πρόγραμμα των ασκήσεων των ασθενών με INM να ξεκινά από χαμηλότερης έντασης ασκήσεις σε σχέση με αυτό της αντίστοιχης ηλικίας των υγιών. Οι Valkeinen και συν.⁶⁹ συγκρίνοντας ηλικιωμένους ασθενείς με INM με αντίστοιχης ηλικίας υγιείς γυναίκες, μετά την εφαρμογή ασκήσεων ενδυνάμωσης διάρκειας 21 εβδομάδων, διαπίστωσαν παρόμοια αύξηση της μυϊκής ισχύος ενώ η αύξηση του πόνου που προκλήθηκε από την άσκηση ήταν ανάλογη της αύξησης της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στο αίμα. Δηλαδή, οι γυναίκες με INM μπορεί να υποβληθούν στο ίδιας απαίτησης πρόγραμμα υψηλής αντίστασης ασκήσεων ενδυνάμωσης με τις υγιείς. Η εφαρμογή προγράμματος ασκήσεων (αερόβιων, ενδυνάμωσης, ευλυγισίας) οδήγησε σε βελτίωση της αερόβιας ικανότητας, της μυϊκής ισχύος και σε ελάττωση των συμπτωμάτων της INM⁷⁰. Η εφαρμογή προγράμματος στο σπίτι

μέτριας έντασης ασκήσεων (προσαρμοσμένου στις δυνατότητες και ανάγκες των ασθενών) βελτίωσε σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα και τον πόνο του άνω μόνο ημιμορίου του σώματος που διατηρήθηκε με επαναξιολόγηση 3 και 9 μήνες μετά την ολοκλήρωση των 12 εβδομάδων του προγράμματος⁷¹. Διατήρηση της βελτίωσης της φυσικής αερόβιας και αναερόβιας λειτουργίας, των συμπτωμάτων της INM και του συναισθήματος μετά την ολοκλήρωση προγράμματος 23 εβδομάδων ασκήσεων εδάφους ή σε πισίνα αναφέρθηκε από τους Gowans και συν.⁷². Οι ερευνητές δε διαπίστωσαν ελάττωση του αριθμού των TPs. Επίσης η εφαρμογή προγράμματος ασκήσεων Qigong που επικεντρώνεται στη στάση του σώματος, την αναπνοή, στη συγκέντρωση της σκέψης και στο διαλογισμό φάνηκε ότι προσφέρει^{73,74}. Σε ομάδα 32 ασθενών μέσης ηλικίας 45 ετών με INM και με μέση διάρκεια νόσου τα 10 έτη, η εφαρμογή του για 14 συνεδρίες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της αρμονίας των κινήσεων αλλά όχι των συμπτωμάτων της νόσου⁷⁴.

ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΘΕΡΜΑΙΝΟΜΕΝΗ ΠΙΣΙΝΑ – ΛΟΥΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ευεργετική δράση των θεραπειών αυτών σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές (ιδιαίτερα με εκπαίδευση^{59,60}) οφείλεται:

- Στην ευνοϊκή επίδραση του θερμού νερού στον πόνο και τη δυσκαμψία.
- Στην ποικιλία ασκήσεων που μπορούν να εφαρμοστούν μέσα στο νερό καθότι εκτελούνται μεγάλου εύρους ασκήσεις σε περιβάλλον άνωσης και συγχρόνως σε χώρο αντίστασης κατά την κίνηση των μελών.
- Στην ψυχική και σωματική χαλάρωση με την ανάπτυξη κοινωνικών σχέσεων, και την απουσία πηγών άγχους.

Οι Jentoft και συν.⁷⁵ συγκρίνοντας ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία σε πισίνα με ομάδα που υποβάλλονταν σε πρόγραμμα ασκήσεων, διαπίστωσαν βελτίωση της ικανότητας του καρδιαγγειακού, του χρόνου βάρδισης, της κόπωσης σε αμφότερες τις ομάδες με επιπλέον

βελτίωση του αριθμού των ΤΡs, του πόνου, της κατάθλιψης και του άγχους στην ομάδα των ασκήσεων. Η βελτίωση διατηρήθηκε και στην επαναξιολόγηση των ασθενών μετά 6 μήνες. Οι Cedraschi και συν.⁷⁶ μετά την εφαρμογή προγράμματος 12 συνεδριών (2 φορές τη βδομάδα για 6 βδομάδες, 45 λεπτά άσκηση και 45 λεπτά εκπαίδευση) αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων και του stress που βίωναν οι ασθενείς, βελτίωση που διατηρήθηκε και μετά από 6 μήνες. Οι Altan και συν.⁷⁷ συγκρίνοντας ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε λουτροθεραπεία και πρόγραμμα ασκήσεων (aerobic, αύξησης ελαστικότητας, διάτασης, χαλάρωσης) με ομάδα που υποβάλλονταν μόνο σε λουτροθεραπεία, αναφέρουν σημαντική βελτίωση στο πόνο, στη δυσκαμψία και τη κόπωση σε αμφότερες τις ομάδες αλλά βελτίωση της κατάθλιψης στην ομάδα που υποβαλλόταν σε άσκηση μόνο. Οι Gusi και συν.⁷⁸ συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με ΙΝΜ σε πρόγραμμα ασκήσεων aerobic, ενδυνάμωσης και ιδιοδεκτικής διευκόλυνσης (3 φορές τη βδομάδα για 12 βδομάδες) με ασθενείς μάρτυρες διαπίστωσαν βελτίωση του πόνου και της ποιότητας ζωής σε συνδυασμό με αύξηση της ισχύος των εκτεινόντων μυών του γόνατος μόνο στη πρώτη ομάδα. Η διακοπή των ασκήσεων οδήγησε σε επανεμφάνιση του πόνου. Οι Assis και συν.⁷⁹ συγκρίνοντας ομάδα γυναικών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με βάδιση σε βαθύ νερό με ομάδα που υποβαλλόταν σε ασκήσεις εδάφους για 12 βδομάδες, και αξιολογώντας τις πριν την έναρξη και μετά από 8 και 15 βδομάδες αντίστοιχα, διαπίστωσαν σημαντική και παρόμοια βελτίωση του πόνου, της κατάθλιψης και της αναερόβιας ικανότητας σε αμφότερες τις ομάδες, βελτίωση που ήταν όμως ταχύτερη στη πρώτη ομάδα.

Η λουτροθεραπεία βελτιώνει τον πόνο, την κόπωση, τον αριθμό των ΤΡs και γενικότερα την κατάσταση των ασθενών όταν αυτά αξιολογήθηκαν με το ερωτηματολόγιο Fibromyalgia Questionnaire (FIQ). Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε για 1 μήνα αναφορικά για τον πόνο και για τα ΤΡs και 6 μήνες για τη γενικότερη κατάσταση των ασθενών⁸⁰. Ο συνδυασμός αμινοτριπυλίνης και λουτροθεραπείας οδήγησε σε βελτίωση των ασθενών (αξιολόγηση

με FIQ) σημαντικότερη αυτής που είχε επιτευχθεί μόνο με αμινοτριπυλίνη⁸¹. Σημαντική ήταν επίσης η βελτίωση της φυσικής και συναισθηματικής κατάστασης και του αριθμού των ΤΡs μετά την εφαρμογή 7-8 συνεδριών σε διάστημα 15 ημερών προγράμματος θαλασσοθεραπείας (χειρομαλάξεις, δινόλουτρα, hamam, θερμά επιθέματα, ασκήσεις πσίνας) σε συνδυασμό με εκπαίδευση⁸². Οι Ardic και συν.⁸³ παρατήρησαν ότι σε ομάδα γυναικών που υποβάλλονταν σε λουτροθεραπεία (20 λεπτά, 5 φορές τη βδομάδα για 3 βδομάδες) πέραν της βελτίωσης της κατάθλιψης, των σκορ του FIQ και του αριθμού των ΤΡs υπήρξε και ελάττωση των μεσολαβητών της φλεγμονής PGE2, IL-1, LTb4.

ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Εκτός των ασκήσεων, αριθμός μελετών αναφέρεται στην επίδραση των χειρομαλάξεων, του βελονισμού και των υπερήχων. Η εφαρμογή χειρομαλάξεων (ΧΜ) και χαλάρωσης υπό καθοδήγηση οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF) των ούρων 24ώρου, ελάττωση που σχετίστηκε με τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΙΝΜ⁸⁴ (πόνος, κατάθλιψη και συναισθηματική αντίδραση). Μετά την εφαρμογή ΧΜ για 30 λεπτά δυο φορές τη βδομάδα υπήρξε βελτίωση της έντασης του πόνου, του αριθμού των ΤΡs, του άγχους και της κατάθλιψης και ελάττωση των κινήσεων κατά τον ύπνο. Παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση των επιπέδων της ουσίας P που ενοχοποιείται όπως αναφέρθηκε στην προαγωγή του πόνου⁸⁵. Σε μετα-ανάλυση των Mayhew και συν.⁸⁶ δε διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση του βελονισμού στην ΙΝΜ. Αντίθετα οι Martin και συν.⁸⁷ εφαρμόζοντάς τον, διαπίστωσαν βελτίωση των ολικών σκορ του FIQ ιδιαίτερα σε ότι αφορούσε στον πόνο, την κόπωση και το άγχος, αλλά όχι και τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών. Συνδυασμός ΧΜ στη ράχη καθημερινά για 20 συνεδρίες μαζί με υπερήχους και υψηλού δυναμικού κατά ώσεις γαλβανικό ερεθισμό (κάθε δεύτερη συνεδρία) οδήγησε σε σημαντική βελτίωση ($p < 0,05$) του πόνου, της φυσικής λειτουργίας και του μη αναζωογονητικού ύπνου⁸⁸. Συνδυασμός κατά ώσεις υπερήχων και παρεμβαλλόμενων ρευμάτων

για 12 συνεδρίες ελάττωσε την ένταση του πόνου, τον αριθμό των ΤΡs (αυξάνοντας τον ουδό του πόνου σε αυτά) σε συνδυασμό με βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και ελάττωση της πρωινής δυσκαμψίας. Η μελέτη ύπνου διαπίστωσε εκατοστιαία ελάττωση της αναλογίας του σταδίου 1, αύξηση της αναλογίας με αργό κύμα και αύξηση του αριθμού των κύκλων του ύπνου. Παρατηρήθηκε δηλαδή μια συνολικά ευνοϊκή επίδραση στον πόνο, την πρωινή δυσκαμψία και την ποιότητα του ύπνου⁸⁹.

ABSTRACT

Therapeutic Management of Fibromyalgia.

Papadopoulos I.A.¹, Galanopoulos N.G.², Kampakis G.P.², Tsigalou H³.

¹Rheumatology Department, General Hospital of Kavala; Kavala,

²Outpatients Rheumatology Clinic,

³ Biopathology Department, University Hospital of Alexandroupolis; Alexandroupolis.

The therapeutic management of patients with Fibromyalgia constitutes of a particularly complex regime applied by a team of experts, which aims to an overall confrontation of all the illness presentations. Medication, education, psychological intervention and rehabilitation programs are important and inter-related parts of this process.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(1):29-40

Key words: *fibromyalgia, antidepressants, sedatives, MAO inhibitors, education, cognitive-behavioral intervention, rehabilitation.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Turk DC, Monarch ES, Williams AD. Psychological evaluation of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome: a comprehensive approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May; 28(2):219-33. Review.
2. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey(SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun; 30(6):473-83.

3. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care.* 1981 Aug; 19(8):787-805.
4. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain.* 1985 Dec; 23(4):345-56.
5. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991 May; 18(5):728-33.
6. Derogatis LR. Misuse of the symptom checklist 90. *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Oct; 40(10):1152-3.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun; 4:561-71.
8. Radloff LS. The CES-D: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement* 1977; 1:385-401.
9. Jensen MP, Karoly P, Huger R. The development and preliminary validation of an instrument to assess patients' attitudes toward pain. *J Psychosom Res.* 1987; 31(3):393-400.
10. Williams DA, Thorn BE. An empirical assessment of pain beliefs. *Pain.* 1989 Mar; 36(3):351-8.
11. Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain.* 1983 Sep; 17(1):33-44.
12. Dunkl PR, Taylor AG, McConnell GG, et al. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol.* 2000 Nov; 27(11):2683-91.
13. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May; 28(2):235-59. Review.
14. Crofford LJ. Pharmaceutical treatment options for fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Aug; 6(4):274-80. Review.
15. Ozerbil O, Okudan N, Gokbel H, et al. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2006 Jul; 25(4):495-7.
16. Barkhuizen A. Rational and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May; 28(2):261-90. Review.
17. Kohnen R, Farber L, Spath M. The assessment of vegetative and functional symptoms in fibromyalgia patients: the tropisetron experience. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2004; (119):67-71.

18. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2000; 4(1):27-35.
19. Sagen J, Proudfit HK. Evidence for pain modulation by pre- and postsynaptic noradrenergic receptors in the medulla oblongata. *Brain Res*. 1985 Apr 8; 331(2):285-93.
20. Spath M, Stratz T, Farber L, et al. Treatment of fibromyalgia with tropisetron—dose and efficacy correlations. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):63-6. Review.
21. Tolk J, Kohnen R, Muller W. Intravenous treatment of fibromyalgia with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron in a rheumatological practice. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):72-5.
22. Muller W, Stratz T. Results of the intravenous administration of tropisetron in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol* 2000; 113:59-62.
23. Kohnen R, Farber L, Spath M. The assessment of vegetative and functional symptoms in fibromyalgia patients: the tropisetron experience. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):67-71.
24. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr; 63(4):450-2.
25. Koeppe C, Schneider C, Thieme K, et al. The influence of the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron on pain in fibromyalgia: a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):24-7.
26. Clayton AH, Kaltsounis-Puckett J. Combination therapy in the treatment of major depressive disorder complicated by fibromyalgia and menopause. *Psychosomatics*. 2002 Nov-Dec; 43(6):491-3.
27. Sayar K, Aksu G, Ak I, et al. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov; 37(11):1561-5.
28. Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004; 49:265-9.
29. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep; 50(9):2974-84.
30. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000 Sep; 15(9):659-66.
31. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med*. 1997 Jun; 12(6):384-9.
32. Clark SR, Bennett RM. Supplemental dextromethorphan in the treatment of fibromyalgia. *Arthr Rheum* 2000; 43:S333.
33. Tanghe A, Geerts S, Van Dorpe J, et al. Double-blind randomized controlled study of the efficacy and tolerability of two reversible monoamine oxidase A inhibitors, pirlindole and moclobemide, in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Aug; 96(2):134-41.
34. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15; 53(4):519-27.
35. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr; 52(4):1264-73.
36. Crofford LJ, Simpson S, Young Jr JP, et al. A six-month, double blind, placebo-controlled, durability of effect study of pregabalin for pain associated with fibromyalgia. 2006 ACR Meeting; 11-15 November 2006; Washington DC. Abstract L44.
37. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb; 43(2):378-85.
38. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15; 53(4):519-27.
39. Teitelbaum JE, Johnson C, St Cyr J. The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med*. 2006 Nov; 12(9):857-62.
40. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jan; 29(1):161-4.
41. Kendall SA, Schaadt ML, Graff LB, et al. No effect of

- antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study. *J Rheumatol*. 2004 Apr; 31(4):783-4.
42. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, et al. An empirical typology of subjects within stage of change. *Addict Behav*. 1995 May-Jun; 20(3):299-320.
 43. Lemstra M, Olszynski WP. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr; 21(2):166-74.
 44. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2006 Oct; 20(10):835-46.
 45. Jeffrey JE, Bellman N, Bain L, et al. Tailoring of the TAP fibromyalgia program: comparison of 8-weekly session and 1-day blitz. *Arthritis Rheum* 1998; 41:S348.
 46. Buckelew SP, Huyser B, Hewett JE, et al. Self-efficacy predicting outcome among fibromyalgia subjects. *Arthritis Care Res*. 1996 Apr; 9(2):97-104.
 47. Montoya P, Larbig W, Braun C, et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec; 50(12):4035-44.
 48. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 2004 Feb 20; 303(5661):1157-62.
 49. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Nov; 24(5):526-42. Review.
 50. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system(IAPS): technical manual and affective ratings. Gainesville(FL): University of Florida Center for research in Psychophysiology; 1997.
 51. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Aug; 2(8):416-24. Review.
 52. Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain*. 2004 Jun; 109(3):233-41.
 53. Garcia J, Simon MA, Duran M, et al. Differential efficacy of a cognitive-behavioral intervention versus pharmacological treatment in the management of fibromyalgia syndrome. *Psychol Health Med*. 2006 Nov; 11(4):498-506.
 54. Sherman C. Managing fibromyalgia with exercise. *The Physician and Sport's medicine*. 1992; 20(10):166-172.
 55. Bennett RM, Mc Cam G. Coping successfully with fibromyalgia. *Patient Care* 1995; 29-39.
 56. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Jul 27; 325(7357):185.
 57. Dopkin PL, Abrahamowicz M, Fitzcharles MA, et al. Maintenance of exercise in women with fibromyalgia. *Arthritis Care Research*. 53; 5:724-731.
 58. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, et al. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol*. 2000 Dec; 27(12):2911-8. Review.
 59. Mannerkorpi K. Exercise in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Mar; 17(2):190-4. Review.
 60. Gowans SE, deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Mar; 16(2):138-42. Review.
 61. Schachter CL, Busch AJ, Peloso PM, et al. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2003, 83:340-358.
 62. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, et al. Changes in knee extension and flexion force, EMG and functional capacity during strength training in older females with fibromyalgia and healthy controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb; 43(2):225-8.
 63. Kingsley JD, Panton LB, Toole T, et al. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Sep; 86(9):1713-21.
 64. Valkeinen H, Hakkinen K, Pakarinen A, et al. Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 2005 Jul-Aug; 34(4):309-14.
 65. Havermark AM, Langius-Eklöf A. Long-term follow up of a physical therapy programme for patients with fibromyalgia syndrome. *Scand J Caring Sci*. 2006 Sep; 20(3):315-22.
 66. Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjöberg B, et al. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32(3):138-45.
 67. Kadetoff D, Kosek E. The effects of static muscular

- contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2007 Jan; 11(1):39-47.
68. Panton LB, Kingsley JD, Toole T, et al. A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. *Phys Ther*. 2006 Nov; 86(11):1479-88.
 69. Valkeinen H, Hakkinen A, Hannonen P, et al. Acute heavy-resistance exercise-induced pain and neuromuscular fatigue in elderly women with fibromyalgia and in healthy controls: effects of strength training. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr; 54(4):1334-9.
 70. Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, et al. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002 May; 29(5):1041-8.
 71. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov; 44(11):1422-7.
 72. Gowans SE, Dehueck A, Voss S, et al. Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec 15; 51(6):890-8.
 73. Astin JA, Berman BM, Bausell B, et al. The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2003 Oct; 30(10):2257-62.
 74. Mannerkorpi K, Arndorw M. Efficacy and feasibility of a combination of body awareness therapy and qigong in patients with fibromyalgia: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2004 Nov; 36(6):279-81.
 75. Jentoft ES, Kvalvik AG, Mengshoel AM. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum*. 2001 Feb; 45(1):42-7.
 76. Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar; 63(3):290-6.
 77. Altan L, Bingol U, Aykac, et al.. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2004 Sep; 24(5):272-7.
 78. Gusi N, Tomas-Carus P, Hakkinen A, et al. Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15; 55(1):66-73.
 79. Assis MR, Silva LE, Alves AM, et al. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15; 55(1):57-65.
 80. Donmez A, Karagulle MZ, Tercan N, et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005 Dec; 26(2):168-72.
 81. Eksioglu E, Yazar D, Bal A, et al. Effects of Stanger bath therapy on fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007 May; 26(5):691-4.
 82. Zijlstra TR, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, et al. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr; 44(4):539-46.
 83. Ardic F, Ozgen M, Aybek H, et al. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE(2)and LTB (4) levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2006 Oct 11.
 84. Lund I, Lundeberg T, Carleson J, et al. Corticotropin releasing factor in urine--a possible biochemical marker of fibromyalgia. Responses to massage and guided relaxation. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 31; 403(1-2):166-71.
 85. Field T, Diego M, Cullen C, et al. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol*. 2002 Apr; 8(2):72-6.
 86. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 May; 46(5):801-4. Epub 2006 Dec 19. Review.
 87. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, et al. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2006 Jun; 81(6):749-57.
 88. Citak-Karakaya I, Akbayrak T, Demirturk F, et al. Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006 Sep; 29(7):524-8.
 89. Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, et al. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain*. 2003 Aug; 104(3):665-72.