

SZOTA, Maciej, MODLIŃSKA, Aleksandra, ROGACKA, Karolina & KĘDZIORA–KORNATOWSKA, Kornelia. Fibromyalgia in the light of different methods of treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):331-337. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.050> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41082> <https://zenodo.org/record/7474838>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 12.11.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 21.12.2022.

Fibromyalgia in the light of different methods of treatment

Maciej Szota¹, ORCID: 0000-0001-6611-675X, maciejszota98@gmail.com

Aleksandra Modlińska², ORCID: 0000-0003-3425-7202, aleksandra.modlinska@wp.pl

Karolina Rogacka¹, ORCID:0000-0001-9925-7305, karolinarogacka2697@gmail.com

Kornelia Kędziora–Kornatowska¹, ORCID:0000-0003-4777-5252, kornelia.kornatowska@cm.umk.pl

¹Department of Geriatrics, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń

² Department of Exercise Physiology and Functional Anatomy, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń

Abstract

Introduction and purpose: Fibromyalgia is a disease with many symptoms that are difficult to treat. The most troublesome element is muscle, bone or joint pain. Importantly, the diagnosis of this disease is based on the physical examination and the subjective examination, which shows that there are no laboratory tests to confirm its presence. Public awareness of fibromyalgia is negligible, while more research is needed on the treatment of this disease and the possible alternatives associated with it. The aim of this study was to analyze the available literature on the basis of the PubMed scientific database, considering only scientific articles that were published within the last 5 years. The following keywords were used: fibromyalgia and physiotherapy, fibromyalgia and cannabis, fibromyalgia and cytokines.

Description of the state of knowledge: Treatments related to cannabinoids and physiotherapy are still developing fields of knowledge. More than 40 papers related to the topic of the study were used for the review. The need for further research is apparent, especially randomized studies in which allocation to an experimental or control group is completely random. The question of investigating the long-term effectiveness of a given treatment is also not negligible, as many studies do not have a so-called follow-up.

Conclusion: Cannabinoids are effective in the treatment of complaints associated with fibromyalgia. Exercise, laser therapy and acupuncture reduce pain and improve quality of life in patients with fibromyalgia. More research on this disease is needed, especially with larger patient groups.

Key words: fibromyalgia; physiotherapy; cannabis; cytokines

Wstęp

Fibromialgia (w skrócie FM) to zespół uogólnionego bólu, który występuje u 4-6% społeczeństwa [1]. Najczęściej pojawia się u kobiet, a częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Ta mało znana choroba charakteryzuje się polisymptomologią [2]. Do objawów FM należą: bóle mięśni i stawów, bóle kości, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze, lęk i sztywność stawów. Nasilenie objawów ma zmienny charakter u pacjentów. Przyczyny fibromialgii nie są do końca poznane i nie wykryto żadnej choroby organicznej z nią związanej [3]. Jako główne przyczyny postuluje się nadwrażliwość ośrodkowego układu nerwowego na bodźce bólowe, możliwość występowania stanu zapalnego obwodowego układu nerwowego bądź dysfunkcję w przekazywaniu monoaminergicznym [4]. W przebiegu choroby stwierdza się podwyższone stężenie glutamianu i substancji P oraz obniżony poziom serotoniny i norepinefryny. U osób z FM odpowiedź z układu odpornościowego jest wzmocniona, więc wydzielanych jest więcej chemokiny i cytokiny [5]. U części pacjentów z FM w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono podwyższone stężenia IL-6, IL-8, IL-1 β i TNF- α . Szczególnie istotny jest IL-6, który odpowiada za aktywację mastocytów, monocytów i neutrofilów, które działają w procesie zapalnym. Istotnym w leczeniu fibromialgii jest fakt, że tylko u 10-25% pacjentów ból zmniejsza się o połowę. Z kolei zmniejszenie bólu o 25-40% występuje tylko u 40-60% badanych osób [6]. Diagnostyka fibromialgii opiera się głównie na badaniu przedmiotowym i podmiotowym. Nie istnieją żadne badania laboratoryjne, które byłyby w stanie potwierdzić w 100% diagnozę, więc nie są stosowane rutynowo. Fibromialgia to bardzo poważna choroba, lecz świadomość społeczeństwa jest znikoma [7].

Kryteria diagnostyczne w FM

Fibromialgia jest chorobą, której kryteria zaczęto formułować w 1990 roku. Ówczesne kryteria opierały się na badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [8]. Od tej pory jednak uległy wielu zmianom. Przyczyną aktualizacji kryteriów są tzw. „punkty tkliwe”, zwane też punktami bólowymi, uchodzące za bardzo sporną kwestię. Trudno jest zdefiniować jednolite obszary bólowe pojawiające się w fibromialgii, a ich obecność może być skutkiem występowania innych jednostek chorobowych, np. bólu mięśniowo-powięziowego [9]. Najnowsze i aktualne wytyczne pochodzą z 2019 roku i zostały stworzone przez Amerykańskie Towarzystwo Bólowe (IASP – International Association for the Study of Pain). W kryteriach diagnostycznych znajdują się objawy, takie jak: uogólniony ból wielomiejscowy, któremu towarzyszą zaburzenia snu i/lub zmęczenie, które muszą trwać powyżej 3 miesięcy, oraz ból wielomiejscowy, który musi występować w minimum 6 z 9 obszarów ciała [10].

Leczenie związane z układem endokannabinoidowym

Przy leczeniu fibromialgii korzysta się z działania kannabinoidów. Układ endokannabinoidowy to układ związany z modulacją stanu zapalnego, czuciem bólu, pamięcią, funkcjami poznawczymi i układem endokrynologicznym [11]. Jego receptory są najczęściej występującymi receptorami w mózgu. Wyróżniamy dwa główne receptory: CB1 i CB2. Receptor CB1 jest receptorem presynaptycznym kodowanym przez gen *CNR1* i występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, lecz znajduje się też w obwodowym układzie nerwowym i innych tkankach, np. chondrocytach i osteocytach [12]. Endokannabinoidy uwalniane są na skutek depolaryzacji komórek, a ich obecność prowadzi do pobudzenia receptora CB1, który hamuje presynaptyczne przekazywanie GABA-ergiczne i glutaminergiczne [13]. Receptor CB2 znajduje się w komórkach układu mięśniowo-szkieletowego i komórkach układu odpornościowego i jest związany ze stanem zapalnym.

Wyróżniamy trzy rodzaje endokannabinoidów – kannabinoidy endogenne, syntetyczne i fitokannabinoidy [14]. W marihuanie, wykorzystywanej do leczenia FM występują dwa kannabinoidy: Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD). THC jest odpowiedzialne za hamowanie bólu i pobudzanie apetytu, zaś CBD działa przeciwzapalnie, przeciwłękowo i przeciwbólowo. Oba te fitokannabinoidy działają ze sobą synergistycznie [15]. Jedną z hipotez mechanizmu powstawania fibromialgii jest obniżony poziom endokannabinoidów, przez co receptory CB1 i CB2 nie są pobudzane w wystarczającej ilości, co skutkuje brakiem hamowania szlaków bólowych [16]. Przewodnictwo bólowe i stan zapalny są hamowane przez układ endokannabinoidowy, natomiast w fibromialgii mechanizmy fizjologiczne bólu i stanu zapalnego są zaburzone [17, 18].

Leczenie związane z marihuaną i jej pochodnymi

Marihuana i jej pochodne wykazują właściwości przeciwbólowe, dzięki czemu znalazły zastosowanie w leczeniu. Metaanaliza z 2021 roku [19] analizująca 22 artykuły z ostatnich 5 lat wykazała, że marihuana i kannabinoidy są dobrą alternatywą dla klasycznego leczenia farmakologicznego, ponieważ ich stosowanie jest bezpieczne, odznacza się niewielką ilością skutków ubocznych i redukuje dolegliwości bólowe. Badanie z 2018 roku przeprowadzone na 20 pacjentach, w którym wykorzystano trzy odmiany marihuany podawane w formie

inhalacji – Bedrocan (22.4 mg THC, <1 mg CBD); Bediol (13.4 mg THC, 17.8 mg CBD), Bedrolite (18.4 mg CBD, <1 mg THC) - wykazało redukcję bólu. Metodami mierzenia dolegliwości bólowych były test uciskowy i test bólu elektrycznego. Co istotne, tylko dwie odmiany marihuany – Bediol i Bedrocan – okazały się skuteczne istotnie statystycznie, lecz tylko w przypadku testu uciskowego, a nie testu bólu elektrycznego [20]. Badanie przeprowadzone na 17 kobietach z fibromialgią, którym podawano olejek konopny zawierający 24,44 mg/ml THC i 0,51 mg/ml CBD, udowodniły, że po 8 tygodniach w grupie badanej stwierdzono statystycznie istotną poprawę w FIQ (kwestionariuszu oceny fibromialgii). Autorzy badania stwierdzili, że fitokannabinoidy poprawiają jakość życia u chorych i są przez nich dobrze tolerowane [21]. FIQ jest kwestionariuszem stworzonym przez niemieckich naukowców, który ocenia stan zdrowia fizycznego oraz psychicznego i jest łatwy do oceny [22]. Inna grupa badaczy w badaniu retrospektywnym dowiodła, że przy pacjentach opornych na konwencjonalne leczenie farmakologiczne, objawy fibromialgii można skutecznie leczyć kannabinoidami. Połowa pacjentów oceniała terapię jako skuteczną, a 70% z nich deklarowało zmniejszenie bólu o połowę. Dodatkowo, występujące skutki uboczne po leczeniu obejmowały jedynie splątanie [23]. Z badania z 2019 roku wynika, że mediana bólu w jednostopniowej skali VAS od 0 do 10 zmniejszyła się z 9.0 do 5.0 po sześciu miesiącach terapii. Objawów niepożądanych było niewiele i były one łagodne, a należały do nich zawroty głowy, suchość w ustach, objawy żołądkowo-jelitowe [24].

Leczenie niefarmakologiczne związane z fizjoterapią

Fibromialgia wiąże się z nieprawidłowym odczuwaniem bólu, który jest trudny do leczenia. Ograniczone możliwości terapii farmakologicznych wymuszają na pacjentach i lekarzach poszukiwanie alternatywnych metod leczenia. Z tego powodu w walce z FM potrzebne jest podejście interdyscyplinarne, więc prócz metod farmakologicznych stosowane są różnego rodzaju terapie niefarmakologiczne, takie jak ćwiczenia fizyczne, laseroterapia czy akupunktura [6]. W poniższym rozdziale zostaną omówione alternatywne metody leczenia fibromialgii związane z fizjoterapią.

Akupunktura to jedna z alternatywnych metod leczenia FM, która jest badana od wielu lat. Przeglądy systematyczne dowodzą, że akupunktura jest skuteczna w zmniejszeniu dolegliwości bólowych u pacjentów z fibromialgią [25]. Mechanizm działania akupunktury wydaje się być skorelowany z wahaniami poziomu serotoniny w surowicy, co pokazuje, jak dochodzi do zmniejszenia odczuwanego bólu u chorych [26]. Akupunktura wpływa pozytywnie na jakość snu u pacjentów z FM [27]. Istnieją jednak badania pokazujące, że efekty lecznicze nie utrzymują się dłużej niż sześć miesięcy [28]. Terapia akupunkturą jest bezpieczną metodą leczenia pacjentów z FM, lecz nadal brakuje większej ilości badań klinicznych [29].

Ćwiczenia fizyczne również należą do niefarmakologicznych metod leczenia fibromialgii. Badania wskazują, że aktywność fizyczna o niskiej intensywności, która obejmuje trening wytrzymałościowy i trening koordynacyjny, potrafi znacząco zmniejszyć dolegliwości bólowe u pacjentów z fibromialgią oraz poprawić ich jakość życia wraz z kondycją fizyczną [30]. Przeglądy systematyczne wykazały, że ćwiczenia aerobowe i wzmacniające mięśnie są skuteczne w zmniejszaniu bólu i poprawie samopoczucia u pacjentów z fibromialgią [31]. Ćwiczenia rozciągające i aerobowe natomiast poprawiają jakość życia. Prócz tego objawy depresji również ulegają zmniejszeniu przy wykonywaniu ćwiczeń fizycznych [32]. Ćwiczenia oporowe są skuteczne w zmniejszaniu intensywności dolegliwości bólowych towarzyszących fibromialgii [33].

Inną alternatywną formą leczenia fibromialgii, a dokładniej dolegliwości bólowych z nią związanych, jest laseroterapia. Badania dowodzą, że laseroterapia jest skuteczna w poprawie jakości życia i stanu funkcjonalnego pacjentów z fibromialgią [34]. W porównaniu do zastrzyków zawierających lidokainę, efekt przeciwbólowy jest taki sam [35]. Zmniejszenie bólu, poprawa sprawności mięśni czy spadek objawów depresji to najczęstsze efekty stosowania terapii laserem niskoenergetycznym (LLL). Autorzy badań są zgodni, że laseroterapia jest bezpieczna i skuteczna, ponieważ przynosi współmierne efekty m.in. w porównaniu do ćwiczeń fizycznych [36].

Dyskusja

Fibromialgia to choroba występująca dosyć często, ale wiedza społeczeństwa na jej temat jest niewielka. Farmakologiczne metody jej leczenia nie zawsze są skuteczne i niejednokrotnie dają wiele skutków ubocznych. Leczenie marihuany medyczną lub fizjoterapia mogą wspomóc tradycyjne leczenie bądź je zastąpić [37].

Odnosnie leczenia związanego z układem endokannabinoidowym oraz z marihuaną i jej pochodnymi nie istnieje wiele badań przeprowadzonych na dużej grupie badanych, a często są one wykonane na grupie składającej się z kilkudziesięciu osób. Niejednokrotnie badania dotyczą jednego bądź kilku leków, ale nie wykonuje się prób określenia dawek stosowanych preparatów [20]. Najczęściej badania dotyczą jednej drogi badania, doustnej albo w formie inhalacji, więc brakuje prób porównawczych uwzględniających

farmakokinetykę preparatów pod kątem drogi podania [38]. Przykładowo leki podawane wziewnie działają szybciej, ale cechują się większą ilością skutków niepożądanych, zaś leki podane doustnie mają mniej skutków ubocznych i łatwiej jest ustalić ich dawkę [23].

W kontekście leczenia farmakologicznego związanego z fizjoterapią istnieją również pewne ograniczenia. Jakość metodologiczna badań niekiedy jest trudna do określenia, zwłaszcza gdy brakuje szczegółowych informacji co do stosowanego leczenia farmakologicznego. Niewielka ilość badań stosuje także tzw. follow-up, czyli badanie efektów leczenia po pewnym czasie od jego zakończenia. Tylko jedno badanie, z 2006 roku, w którym zastosowano follow-up po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia, dowodząc, że laseroterapia niskoenergetyczna zmniejsza poziom bólu istotnie statystycznie nawet po 6 miesiącach [39]. Efekt przeciwbólowy tuż po zakończeniu badań występuje w wielu artykułach naukowych, lecz trudno jest określić czas jego trwania i realną skuteczność [40]. Leczenie związane z fizjoterapią jest też o tyle trudne do zbadania, gdyż częstokroć połączenie dwóch metod, np. ćwiczeń fizycznych i laseroterapii, przynosi takie same efekty co zastosowanie jednej z metod [40].

Nie ma wątpliwości co do tego, że leczenie niefarmakologiczne zmniejsza objawy depresji, poziom zmęczenia, bólu czy poprawia jakość życia u pacjentów z fibromialgią [40]. Metody fizjoterapeutyczne dobrze sprawdzają się przy zmniejszaniu dolegliwości bólowych w miejscach tkliwych czy punktach spustowych [41]. Pozostaje jednak dalsza potrzeba wykonywania badań, by móc określić długofalową skuteczność tych metod.

Wnioski

1. Terapia marihuaną nie posiada wytycznych co do dawkowania, lecz jest to obiecująca metoda alternatywnego leczenia fibromialgii, ponieważ istnieją dowody na jej skuteczność, a skutki uboczne są niewielkie.
2. W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego przy fibromialgii warto podjąć leczenie marihuaną, ponieważ często przynosi ono oczekiwane efekty.
3. Leczenie niefarmakologiczne związane z fizjoterapią jest bezpieczne i skuteczne, a także nie przynosi skutków ubocznych. Może stanowić urozmaicenie klasycznej terapii.
4. Większa ilość badań jest potrzebna w zakresie niefarmakologicznych metod leczenia fibromialgii, ponieważ wiele badań przeprowadzanych jest na niewielkich grupach pacjentów.

Bibliografia

- [1] Bair, M. J., & Krebs, E. E. Fibromyalgia. *Annals of internal medicine*, 2020;172(5), ITC33–ITC48. <https://doi.org/10.7326/AITC202003030>
- [2] Pagliai, G., Giangrandi, I., Dinu, M., Sofi, F., & Colombini, B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*, 2020;12(9), 2525. <https://doi.org/10.3390/nu12092525>
- [3] Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M. A. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 2019;116(1), 90–97.
- [4] Araújo, F. M., & DeSantana, J. M. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Research*, 2019;29;8, F1000 Faculty Rev-2030. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17176.1>
- [5] Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current pain and headache reports*, 2016;20(4), 25. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
- [6] Maffei M. E. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International journal of molecular sciences*, 2020;21(21), 7877. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>
- [7] Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International journal of molecular sciences*, 2021;22(8), 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- [8] Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B., Bennett R.M., Bombardier C., Goldenberg D.L., Tugwell P., Campbell S.M., Abeles M., Clark P., et al. The american-college-of-rheumatology 1990 criteria for the classification of

fibromyalgia—Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–172. doi: 10.1002/art.1780330203.

[9] Skorupska E., Samborski W. Diagnostyka różnicowa fibromialgii i zespołu bólu mięśniowo-powięziowego – rola oceny punktów tkliwych i punktów spustowych.. *Forum Reumatologiczne.* 2019;5. 60-64. 10.5603/FR.2019.0008.

[10] Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Wang, S. J. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 2019;160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

[11] Cristino, L., Bisogno, T., Di Marzo, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature reviews. Neurology*, 2020;16(1), 9–29 <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>

[12] Lu, H. C., & Mackie, K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 2021;6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>

[13] Tzadok, R., & Ablin, J. N. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain research & management*, 2020, 6541798. <https://doi.org/10.1155/2020/6541798>

[14] Amin, M. R., & Ali, D. W. Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances in experimental medicine and biology*, 2019;1162, 151–165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8

[15] Jain, N., & Moorthy, A. Cannabinoids in rheumatology: Friend, foe or a bystander?. *Musculoskeletal care*, 2022;20(2), 416–428. <https://doi.org/10.1002/msc.1636>

[16] Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M., Denovan-Wright, E. M., & Laprairie, R. B. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 2019;176(10), 1455–1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>

[17] Bourke, S. L., Schlag, A. K., O'Sullivan, S. E., Nutt, D. J., & Finn, D. P. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacology & therapeutics*, 2022;240, 108216. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108216>

[18] Boehnke, K. F., Gagnier, J. J., Matallana, L., & Williams, D. A. Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *The journal of pain*, 2021;22(5), 556–566. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.12.001>

[19] Khurshid, H., Qureshi, I. A., Jahan, N., Went, T. R., Sultan, W., Sapkota, A., & Alfonso, M. A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope?. *Cureus*, 2021;13(8), e17332. <https://doi.org/10.7759/cureus.17332>

[20] van de Donk, T., Niesters, M., Kowal, M. A., Olofsen, E., Dahan, A., & van Velzen, M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, 2019;160(4), 860–869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>

[21] Chaves, C., Bittencourt, P., & Pelegrini, A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 2020;21(10), 2212–2218. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>

[22] Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis research & therapy*, 2009;11(4), R120. <https://doi.org/10.1186/ar2783>

[23] Mazza M. (2021). Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. *Journal of cannabis research*, 3(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00060-6>

- [24] Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6):807. doi: 10.3390/jcm8060807. PMID: 31195754; PMCID: PMC6616435.
- [25] Zhang, X. C., Chen, H., Xu, W. T., Song, Y. Y., Gu, Y. H., & Ni, G. X. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of pain research*, 2019;12, 527–542. <https://doi.org/10.2147/JPR.S186227>
- [26] Karatay, S., Okur, S. C., Uzkeser, H., Yildirim, K., & Akcay, F.. Effects of Acupuncture Treatment on Fibromyalgia Symptoms, Serotonin, and Substance P Levels: A Randomized Sham and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 2018;19(3), 615–628.
- [27] Kim J., Kim S.R., Lee H., Nam D.H. Comparing Verum and Sham Acupuncture in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.* 2019
- [28] Deare J.C., Zheng Z., Xue C.C.L., Liu J.P., Shang J.S., Scott S.W., Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 doi: 10.1002/14651858.CD007070.pub2.
- [29] Cao H.J., Li X., Han M., Liu J.P. Acupoint stimulation for fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2013;2013:1–15. doi: 10.1155/2013/362831.
- [30] Izquierdo-Alventosa, R., Inglés, M., Cortés-Amador, S., Gimeno-Mallench, L., Chirivella-Garrido, J., Kropotov, J., & Serra-Añó, P. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 2020;17(10), 3634. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103634>
- [31] Sosa-Reina, M. D., Nunez-Nagy, S., Gallego-Izquierdo, T., Pecos-Martín, D., Monserrat, J., & Álvarez-Mon, M. (2017). Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed research international*, 2017, 2356346. <https://doi.org/10.1155/2017/2356346>
- [32] Gavi M. B., Vassalo D. V., Amaral F. T., et al. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *PLoS ONE*. 2014;9(3) doi: 10.1371/journal.pone.0090767.e90767
- [33] Larsson A., Palstam A., Löfgren M., et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia-a randomized controlled trial. *Arthritis Research and Therapy*. 2015;17(1, article no. 161) doi: 10.1186/s13075-015-0679-1.
- [34] Vayvay, E. S., Tok, D., Turgut, E., & Tunay, V. B. The effect of Laser and taping on pain, functional status and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A placebo- randomized controlled clinical trial. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 2016;29(1), 77–83.
- [35] de Souza, R. C., de Sousa, E. T., Scudine, K. G., Meira, U. M., de Oliveira E Silva, E. M., Gomes, A. C., & Limeira-Junior, F. A. Low-level laser therapy and anesthetic infiltration for orofacial pain in patients with fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2018;23(1), e65–e71. <https://doi.org/10.4317/medoral.21965>
- [36] Germano Maciel, D., Trajano da Silva, M., Rodrigues, J. A., Viana Neto, J. B., de França, I. M., Melo, A. B. M., Barros da Silva, T. Y. P., & de Brito Vieira, W. H. Low-level laser therapy combined to functional exercise on treatment of fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. *Lasers in medical science*, 2018;33(9), 1949–1959. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2561-2>
- [37] Qureshi, A. G., Jha, S. K., Iskander, J., Avanthika, C., Jhaveri, S., Patel, V. H., Rasagna Potini, B., & Talha Azam, A.. Diagnostic Challenges and Management of Fibromyalgia. *Cureus*, 2021;13(10), e18692. <https://doi.org/10.7759/cureus.18692>
- [38] Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W.. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2018;3(3), CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>

- [39] Armagan O, Tascioglu F, Ekim A, Oner C. Long-term efficacy of low level laser therapy in women with fibromyalgia: A placebo-controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2006;19(4):135–140. doi: 10.3233/BMR-2006-19405.
- [40] Yeh, S. W., Hong, C. H., Shih, M. C., Tam, K. W., Huang, Y. H., & Kuan, Y. C. . Low-Level Laser Therapy for Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain physician*, 2019;22(3), 241–254.
- [41] de Moraes Maia, M. L., Ribeiro, M. A., Maia, L. G., Stuginski-Barbosa, J., Costa, Y. M., Porporatti, A. L., Conti, P. C., & Bonjardim, L. R.. Evaluation of low-level laser therapy effectiveness on the pain and masticatory performance of patients with myofascial pain. *Lasers in medical science*, 2014;29(1), 29–35. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1228-7>