

קנביס רפואי עבור תסמונת הפיברומיאלגיהרקע:

תסמונת הפיברומיאלגיה מאופיינת על ידי כאב כרוני ממושט במערכת השרירים והשלד המלווה בתסמינים של עייפות כרונית, הפרעות שינה, הפרעות בריכוז ובזיכרון ועוד. התסמונת מהווה אב-טיפוס למצבים של כאב ממקור מרכזי, כלומר כאב הנגרם עקב הגברה של עיבוד כאב והולכתו במערכת העצבים המרכזית (1;2).

שכיחותה של תסמונת הפיברומיאלגיה גבוהה. על פי הערכות, כ- 2.5% מכלל האוכלוסייה בישראל עשויה לסבול מפיברומיאלגיה (3). התסמונת שכיחה יותר בנשים, אך אינה נדירה גם בגברים.

האבחנה של תסמונת הפיברומיאלגיה היא קלינית ומתבססת על שילוב של התסמינים האופייניים. אין בנמצא בדיקות הדמייה או בדיקות מעבדה (או ביו-מרקרים אחרים) אשר יסייעו באבחון התסמונת ובהערכת החומרה.

הטיפול בפיברומיאלגיה מתבסס על שילוב של טיפול בלתי תרופתי (פעילות גופנית, הידרותרפיה, טיפול קוגניטיבי – התנהגותי, רפואה משלימה) יחד עם טיפול תרופתי.

בארה"ב רשומות כיום 3 תרופות לטיפול בפיברומיאלגיה – פרגבלין (ליריקה), דולוקסטין (סימבלטה) ומילנאציפראן (איקסל). שתי הראשונות רשומות גם בישראל בהתוויה של פיברומיאלגיה, אך אין כלולות בסל הבריאות. בנוסף לתרופות אלו, נעשה שימוש מחוץ להתוויה בתרופות נוספות, לרבות אמטריפטילין (אלטרול), טרמדול ועוד.

על אף התקדמות שחלה במהלך השנים האחרונות בהבנת הפתוגנזה של תסמונת הפיברומיאלגיה, הטיפול בתסמונת עדיין אינו מספק. חולים רבים מוסיפים לסבול מכאב משמעותי, הפרעות שינה קשות והפרעה משמעותית באיכות החיים הכללית. חולים רבים סובלים מירידה ברמת התפקוד המקצועי והחברתי. בנוסף, פיברומיאלגיה היא סיבה שכיחה לפניות למערכת הבריאות ומהווה נטל כלכלי גדול על מערכת זו (4;5). כך, ניתן לקבוע שפיברומיאלגיה היא בבחינת צורך בלתי מסופק (Unmet need), כלומר בעיה רפואית אשר אין לה בשלב זה מענה מספק.

קנביס כטיפול בפיברומיאלגיה:

האפשרות לעשות שימוש בקנביס כטיפול בפיברומיאלגיה מתבסס מחד גיסא על מנגנון הפעולה של הקנביס ומאידך גיסא על התכונות הקליניות הידועות של הקנביס, אשר רלבנטיות עבור תסמיני הפיברומיאלגיה. הקנבינואידים נקשרים לקולטנים ספציפיים במערכת העצבים המרכזית, לרבות ברמה הספינאלית, ומסוגלים להשתתף בסינון הולכת כאב ברמות שונות. המערכת הקנבינואידית נפרדת ממערכות כאב אחרות, כמו המערכת האנדורפינית, וככזו מהווה יעד פוטנציאלי למניפולציה פרמקולוגית על מנת להפחית את התהליך של כאב מרכזי כרוני. בעבר אף הועלתה השערה הקובעת שפיברומיאלגיה מהווה מצב של חוסר אנדו – קנבינואידים (6).

ברמה הקלינית, קנביס עשוי להועיל למגוון תסמינים של פיברומיאלגיה, החל מהאפקט האנלגטי, עבור דרך שיפור איכות השינה, וכלה באפקט המרגיע, נוגד החרדה. מאידך גיסא השימוש בקנביס עלול להיות כרוך בתופעות לוואי אשר חלקן עלולות להיות משמעותיות במיוחד עבור חולי פיברומיאלגיה כמו ישנוניות, פגיעה בריכוז (אשר פגוע מלכתחילה במצב זה) ותופעות לוואי פסיכיאטריות (לרבות השריית מצב פסיכוטטי). תופעות אלו עלולות להיות מסוכנות במיוחד עבור חולים צעירים וחולים הסובלים מבעיות פסיכיאטריות קודמות. חשוב להדגיש בהקשר זה, שחלק ניכר מחולי הפיברומיאלגיה סובלים במקביל מבעיות נפשיות נלוות ובעיקר דיכאון, חרדה, הפרעות

דו קוטביות, הפרעות אכילה ונטייה ל- Substance abuse (7) .

בפועל, חולי פיברומיאלגיה רבים עושים שימוש בקנביס, רפואי או אחר וחלקם אכן מדווחים על שפור ניכר בתסמינים. כמובן, כמו עם כל תרופה אחרת, חולים אחרים מדווחים על תופעות לוואי, או שאינם מפיקים תועלת מהטיפול.

### בסיס הראיות:

בסיס הראיות הקיים בנוגע ליעילות ולבטיחות של קנביס טבעי כטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה הוא מוגבל ביותר. עבודה אחת שפורסמה לאחרונה השוותה רטרואקטיבית בין 28 חולי פיברומיאלגיה אשר השתמשו בקנביס לבין 28 חולים שלא השתמשו בחומר זה (8). בעבודה זו השימוש בקנביס היה כרוך בירידה ברמת הכאב, הנוקשות וברמת החרדה. מדובר כמובן במחקר קטן, בלתי מבוקר ורטרוספקטיבי.

בניגוד למצב זה בנוגע לקנביס טבעי, קיים בסיס ראיות, אמנם מוגבל בהיקפו, בנוגע לקנבינואיד הסינטטי Nabilone.

Nabilone הוא קנבינואיד סינטטי הנמצא בשימוש במספר ארצות, לרבות ארצות הברית, קנדה ומקסיקו ומשמש לטיפול בבחילות הנגרמות על ידי כמותרפיה. בנוסף קיימים מחקרים מעטים בנוגע לשימוש ב-Nabilone כטיפול עבור כאב נירופתי (9) וכאב הכרוך בספסטיות (10).

מחקר מבוקר כפול – סמיות בדק את יעילות הטיפול ב-Nabilone עבור חולי פיברומיאלגיה (11). במחקר השתתפו 40 חולים, אשר טופלו בתרופה או בפלצבו משך 4 שבועות. בתום תקופה זו נצפתה ירידה משמעותית ברמת הכאב והחרדה בקרב החולים שטופלו בתרופה.

מחקר נוסף כפול סמויות בחן את השפעת הטיפול ב-Nabilone, על איכות השינה של חולי פיברומיאלגיה. תרופה זו הראתה יעילות בשיפור איכות השינה בהשוואה לאמיטריפטילין, אך לא הביאה לשיפור בכאב או בתסמינים אחרים. במחקר זה השתתפו 32 חולים (12).

מחקר נוסף אשר פורסם לאחרונה, בחן את השפעת השימוש בקנביס בקרב חולים הנושאים אבחנה של פיברומיאלגיה. בין 457 חולים מאובחנים, 13% דיווחו על שימוש בקנביס. נמצאה אסוציאציה בין השימוש בקנביס לבין מאפייני אישיות ומאפיינים סוציאליים בעייתיים, כמו מחלות נפש בלתי יציבות, התנהגות של חיפוש אחר סמים, מצב של אבטלה והזדקקות לתמיכה סוציאלית (13).

בסקירה שיטתית אשר פורסמה לאחרונה, נסקרו מחקרים מבוקרים אשר בוצעו בקנביס במגוון של מצבי כאב שאינם קשורים בממאירות לרבות כאב נירופתי, פיברומיאלגיה, דלקת מפרקים שגרונתית ומצבים מעורבים של כאב (14). ב-15 מ-18 העבודות שנסקרו הודגמה השפעה אנלגטית משמעותית של קנבינואידים בהשוואה לפלצבו ובחלק מהמחקרים דווח על שיפור משמעותי באיכות השינה. לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות. המחברים סיכמו, כי השימוש בקנבינואידים הינו בטוח ויעיל עבור כאב נירופתי "עם עדות ראשונית ליעילות עבור פיברומיאלגיה ודלקת מפרקים שגרונתית". ראוי לציין שבכל הנוגע לפיברומיאלגיה, קביעה זו התבססה על המחקר בנוגע ל-Nabilone המצוטט לעיל.

לסיכום פרק (קצר) זה ניתן לקבוע, כי בעת הנוכחית, בדומה לאינדיקציות רבות אחרות, לא קיים בסיס נתונים מספק על מנת להמליץ על טיפול בפיברומיאלגיה באמצעות קנביס ואין נתונים לגבי המינון המומלץ, אופן המתן המומלץ ותופעות הלוואי. זאת, למרות הרושם הקליני האנקדוטאלי ולמרות הרציונאל הקיים לגבי יעילות טיפול זה. יש לציין שכיוון שקנביס איננה תרופה תחת פטנט, לא סביר שנראה בעתיד כמות גדולה של מחקרים באיכות גבוהה הבוחנים נושא זה.

קיים בסיס ראיות מצומצם, המצביע על יעילות השימוש בקנבינואיד הסינטטי Nabilone עבור תסמונת הפיברומיאלגיה. יש לציין שלשימוש בקנבינואיד סינטטי יתרונות בהשוואה לשימוש בקנבינואידים

טבעיים, לרבות המינון המדויק, הייצור על פי סטנדרטים פרמצבטיים מקובלים, אופן המתן הפומי והפוטנציאל הנמוך יותר ל – Abuse.

#### המלצות:

- לאור היעדר עבודות מחקריות באיכות גבוהה אשר תומכות החלטה **ובדומה לאינדיקציות רבות אחרות, לפי שעה לא ניתן להמליץ באופן חד משמעי על שימוש בקנביס** עבור האינדיקציה הספציפית של תסמונת הפיברומיאלגיה ולא ניתן לתת המלצות ספציפיות בנוגע לצורת המתן, המינון, הבטיחות וכו'.
- בהתחשב בצורך האמיתי למצוא מענה יעיל, בטוח (ולא יקר) עבור המספר הגדול של אנשים הסובלים מפיברומיאלגיה, קיים צורך לביצוע מחקרים קליניים מבוקרים ברמה גבוהה, על מנת להעריך את יעילות טיפול זה ואת בטיחותו. מחקר שכזה מתקיים על ידי החתומים מטה בשיתופו של דר' יהודה ברוך בימים אלה במרכז לבריאות הנפש אברבנאל. לאחר שייצבר בסיס ראיות ממשי בנושא זה, ניתן יהיה לשקול מחדש מתן המלצות ספציפיות בנוגע לשימוש בקנביס בהתוויה זו.
- **יחד עם זאת אנו סבורים, שלמרות העדר ראיות מספקות ועל מנת לסייע למשרד הבריאות בקביעת כללי שימוש בקנביס רפואי עבור חולים הלוקים בתסמונת הפיברומיאלגיה, אין מקום להפלות חולים אלה לרעה בהשוואה לחולים אחרים הסובלים מכאב כרוני מסיבות אחרות, אשר מקבלים כיום אישור לשימוש בקנביס.** לכן, אנו ממליצים שמשרד הבריאות יישם עבור חולי הפיברומיאלגיה את אותו הנהל הקיים בנוגע לשימוש בקנביס רפואי עבור חולים הסובלים מכאב כרוני רפרקטורי. זאת במקרים אשר לגביהם קבע רופא מומחה, המטפל בחולה על בסיס קבוע (ראומטולוג, מומחה לכאב, נירולוג וכו') כי הם מיצו את כלל הטיפולים המקובלים עבור מצבם, בהתאם לקווים המנחים לטיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה אשר פורסמו זה עתה על ידי ההסתדרות הרפואית בישראל (15) **במשך תקופה בת שנה לפחות**, אשר מתועדת כהלכה.
- בהתבסס על הראיות הקיימות, אנו ממליצים למשרד הבריאות לשקול לאשר שימוש בקנבינואיד סינטטי עבור תסמונת הפיברומיאלגיה, כאשר Nabilone הינה התרופה היחידה לגביה קיים בסיס ראיות חיובי. תרופה זו כאמור לעיל מאושרת לשימוש בארצות הברית ובמדינות נוספות (אם כי לא בהתוויה של פיברומיאלגיה) ועשויה להוות מענה בטוח לצורך בטיפול אנלגטי נוסף עבור חולי פיברומיאלגיה.
- מומלץ שההמלצה לשימוש בקנביס רפואי תינתן בכל מקרה אך ורק לאחר פרק זמן מינימאלי בו הרופא המטפל יהיה באינטראקציה טיפולית מסודרת עם המטופל, ימצא למיטב שיקול דעתו את הטיפולים המקובלים והמוכחים במחלתו (תרופתיים ושאינם תרופתיים) ולאחר שהכיר היטב את המהלך הקליני, משך פרק זמן של שנה של מעקב סדיר אצל הראומטולוג השוקל לרשום את הקנביס.
- לאור הפוטנציאל לסיבוכים פסיכיאטרים תחת טיפול בקנביס, לרבות מצבים פסיכוטטיים, ראוי שהראומטולוג המטפל ישקול בכל חולה המועמד לטיפול בקנביס את הצורך בהערכה פסיכיאטרית מקדימה לפני התחלת הטיפול. במסגרת זו יש לנסות לאתר בין היתר קווים של התמכרות סדרתית ופוטנציאל לסיבוכים פסיכיאטרים נוספים (למשל התפתחות מצב פסיכוטטי).
- מומלץ לנקוט משנה זהירות במתן קנביס לצעירים מתחת לגיל 21.

## Reference List

- (1) Yunus M. Central sensitivity syndromes: A unified concept for fibromyalgia and toher similar maladies. *JIRA* 2000; 8:27-33.
- (2) Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6):339-56.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(5 Suppl 56):S39-S45.
- (6) Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(2):192-200.
- (7) Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67(8):1219.
- (8) 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.
- (9) Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ: British Medical Journal* 2008; 336(7.199):(637
- (10) Wissel J, Haydn T, M\_\_ller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain. *Journal of Neurology* 2006; 253(10):1337-41.
- (11) Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain* 2008; 9(2):164-73.

- (12) 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.
- (13) Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Herbal cannabis use in patients labeled as fibromyalgia is associated with negative psychosocial parameters. *Arthritis Care Res (Hoboken )* 2012.
- (14) Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(5):735-44.

(15) ההסתדרות הרפואית בישראל. הנחיות קליניות בנושא טיפול בתסמונת הפיברומיאלגיה. נובמבר

2013. זמין באתר הר"י -

<http://www.ima.org.il/MainSite/EditClinicalInstruction.aspx?ClinicalInstructionId=69>