

AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore  
Fondazione Paolo Procacci

## Trattamento del dolore cronico nei pazienti con disturbi depressivi





Tutti i diritti sono riservati  
© Copyright 2011  
Fondazione Paolo Procacci Onlus  
e Associazione Italiana per lo Studio del Dolore Onlus  
[www.fondazioneprocacci.org](http://www.fondazioneprocacci.org)  
[www.aisd.it](http://www.aisd.it)  
[info@fondazioneprocacci.org](mailto:info@fondazioneprocacci.org)  
[info@aisd.it](mailto:info@aisd.it)

Progetto grafico e impaginazione  
Studi'Os Grafica di Osvaldo Saverino

Stampa Tipograf srl, Roma  
Finito di stampare nel mese  
di maggio 2011



## Raccomandazioni per il trattamento del dolore cronico nei pazienti con disturbi depressivi

- Caterina Aurilio (coordinatore), Manlio Barbarisi, Stefano Coaccioli, Gabriele Finco, Antonio Gatti, Pierangelo Geppetti, Maria Adele Giamberardino, Franco Marinangeli, Marco Matucci Cerinic, Maria Caterina Pace, Maria Beatrice Passavanti, Enrico Polati, Vincenzo Pota, Alessandro Rossi, Alessandro Fabrizio Sabato, Pasquale Sansone, Giustino Varrassi



**Caterina Aurilio (coordinatore)**

- Consiglio Direttivo Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
- Centro di Terapia del Dolore, Seconda Università di Napoli

**Gabriele Finco, Antonio Gatti, Pierangelo Geppetti**

**Maria Adele Giamberardino, Marco Matucci Cerinic, Enrico Polati,  
Alessandro Fabrizio Sabato**

- Consiglio Direttivo Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

**Franco Marinangeli, Stefano Coaccioli, Giustino Varrassi**

- Consiglio Direttivo Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
- Consiglio Direttivo Fondazione Paolo Procacci

**Alessandro Rossi**

- Cattedra di Psichiatria, Università dell'Aquila

**Maria Caterina Pace, Maria Beatrice Passavanti, Vincenzo Pota,  
Pasquale Sansone**

- Centro di Terapia del Dolore, Seconda Università di Napoli

**Manlio Barbarisi**

- Unità Operativa di Neurochirurgia, Seconda Università di Napoli



## Indice

### Introduzione

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Meccanismi fisiologici comuni ..... | 7 |
| Neurocircuiti e neurochimica .....  | 9 |

### Metodi

|                   |    |
|-------------------|----|
| Categoria A ..... | 12 |
| Categoria B ..... | 12 |
| Categoria C ..... | 12 |
| Categoria D ..... | 13 |

### Risultati

|  |    |
|--|----|
| Antidepressivi triciclici (TCA).....                               | 13 |
| Inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRI)..... | 14 |
| Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI).....     | 16 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| Conclusioni ..... | 22 |
|-------------------|----|

|                    |    |
|--------------------|----|
| Bibliografia ..... | 24 |
|--------------------|----|



## Abstract

*Introduzione: molto spesso i pazienti affetti da dolore cronico presentano disturbi depressivi. La comorbilità di dolore e disturbi depressivi ha un impatto negativo sull'outcome del paziente, con un aumento dei costi relativi alle spese sanitarie, riduzione della produttività e riduzione della probabilità di remissione dei sintomi depressivi.*

*Obiettivi: basandosi sulle evidenze finora esaminate e riportate, il gruppo di studio ha elaborato delle raccomandazioni per il trattamento del dolore e dei disturbi depressivi.*

*Metodi: sono state identificate 41 pubblicazioni rilevanti: 34 studi randomizzati e controllati (RCT), 6 metanalisi o review della letteratura, e 1 osservazionale open-label.*

*Risultati-Conclusioni: in condizioni di comorbilità di dolore cronico e disturbo depressivo vi è una scarsa evidenza di efficacia degli antidepressivi triciclici. Tra gli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina la duloxetina si è dimostrata efficace nel trattamento a breve e lungo termine degli stati di dolore e disturbi depressivi. Vi è una scarsa evidenza sull'utilizzo degli inibitori del re-uptake della serotonina negli stati di comorbilità di dolore artrosico e disturbo depressivo, a fronte di una loro maggiore efficacia nella sindrome del colon irritabile.*



### Introduzione

Molto spesso i pazienti affetti da dolore cronico presentano disturbi depressivi. Alcuni studi epidemiologici riportano un tasso di prevalenza di disturbi depressivi nei pazienti con dolore cronico intorno al 52%, e un tasso di prevalenza di dolore nei pazienti con disturbi depressivi intorno al 65% (1). In studi condotti in ambienti ospedalieri circa il 69% dei pazienti con disturbi depressivi presentava dolore medio-moderato, mentre solo il 38,6% dei pazienti senza disturbi depressivi presentava tale sintomatologia algica (2). La comorbidità di dolore e disturbi depressivi ha un impatto negativo sull'outcome del paziente: vi è un aumento dei costi relativi alle spese sanitarie, vi è riduzione della produttività con un aumento dei giorni di assenza dal lavoro, e una riduzione della probabilità di remissione dei sintomi depressivi (3,4). Un ampio studio longitudinale di coorte ha evidenziato che i sintomi depressivi sono predittori di episodi futuri di mal di schiena e sintomi muscolo-scheletrici (5). Un altro studio ha evidenziato che il mal di schiena è stato riportato con una frequenza due volte maggiore nei pazienti affetti da sintomi depressivi rispetto a quelli senza disturbo depressivo (6). Molti studi hanno sottolineato l'associazione tra disturbi depressivi e dolore, in particolare soffermandosi su come il rischio di disturbi depres-

sivi aumenti in funzione di differenti aspetti della sintomatologia algica (gravità, frequenza, durata). I pazienti con multipli sintomi algici (mal di schiena, emicrania, dolore addominale, dolore toracico e facciale) hanno una probabilità da 2 a 5 volte maggiore di sviluppare disturbi depressivi (7). L'associazione tra dolore e disturbi depressivi diviene più forte quando aumenta la gravità di entrambe le condizioni. Per esempio, come aumenta l'intensità del dolore, i sintomi depressivi e le diagnosi di disturbo depressivo diventano più prevalenti (8,9).

### Meccanismi fisiologici comuni

Molte regioni cerebrali sono coinvolte sia nei disturbi depressivi che nella percezione del dolore. Le ricerche principali sono state effettuate sulla corteccia insulare, la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata anteriore, l'amigdala e l'ippocampo.

La *corteccia insulare* è frequentemente attivata in risposta allo stimolo algico (10,11). Diversi studi con la risonanza magnetica funzionale hanno confermato il ruolo centrale dell'insula nella processazione del dolore, nonché il suo ruolo nell'integrazione delle componenti sensitive e cognitive della percezione algica (12-14). D'altro canto modificazioni fisiopatologiche nella corteccia insulare possono contribuire

allo sviluppo di disturbi depressivi, dal momento che quest'area è responsabile della processazione delle informazioni provenienti dalle esperienze sensoriali per creare un contesto emozionalmente rilevante. Studi di imaging hanno rilevato cambiamenti della stato del recettore per la serotonina 5HT<sub>2</sub> nella corteccia insulare dei pazienti affetti da disturbi depressivi (15).

La caratteristica principale della *corteccia prefrontale* è il suo ruolo nelle funzioni esecutive come la memoria, l'organizzazione e il giudizio. Alterazioni di tutte queste funzioni sono state osservate nei pazienti che presentano disturbi depressivi (16,17). La tomografia ad emissione positronica (PET) ha evidenziato un aumento del flusso ematico nei pazienti affetti da disturbi depressivi dalla corteccia prefrontale ventrolaterale sinistra verso la corteccia prefrontale mediana (18) e una riduzione dell'attività della regione ventrale della corteccia prefrontale, combinata con una riduzione del volume della sostanza grigia del 48% nella stessa area (19). Nei pazienti con mal di schiena cronico è stata descritta una riduzione della densità della sostanza grigia nella corteccia prefrontale dorsolaterale bilateralmente (20). L'attivazione della corteccia prefrontale è stata osservata in condizioni cliniche di dolore ed è associata con il ruolo di prestare attenzione o ignorare lo stimolo algico. Il ruolo cruciale della corteccia prefrontale nelle differenze individuali nella percezione del dolore, nella gestione del dolore, e nella discriminazione spaziale del dolore è stato visto tra-

mite studi di risonanza magnetica funzionale (21-23). La *corteccia cingolata anteriore* è collegata a strutture cerebrali che influenzano la valenza emozionale del pensiero, le risposte autonome e viscerali, e la regolazione del tono dell'umore. Tutte queste funzioni sono alterate in corso di disturbi depressivi (24). Studi elettroencefalografici hanno mostrato differenze nella attività della corteccia cingolata anteriore rostrale tra i pazienti che rispondono e non rispondono alla terapia con antidepressivi (25). La risonanza magnetica di donne affette da disturbi depressivi non in terapia ha evidenziato una riduzione del volume della corteccia cingolata anteriore ventrale e dell'amigdala rispetto ai pazienti controllo sani (26). Inoltre, in volontari sani è stata dimostrata con la risonanza magnetica l'attivazione della corteccia cingolata anteriore funzionale anche in risposta a stimoli algici termici e meccanici (27). I pazienti con cefalea hanno una significativa riduzione della sostanza grigia nella corteccia cingolata rispetto ai volontari sani esaminati con la risonanza magnetica (28). La SPECT ha dimostrato un flusso ematico ridotto nella corteccia cingolata anteriore nei pazienti con condizioni di dolore cronico (29).

L'*amigdala* gioca un ruolo primario nella formazione e conservazione delle memorie associate ad eventi emozionali. processi che sono alterati in corso di disturbi depressivi. Gli studi di neuroimaging hanno evidenziato un incremento del flusso ematico nell'amigdala nei pazienti con disturbi depressivi (18). Tale struttura ha inoltre un ruolo chiave nell'allegare





un significato emozionale al dolore (11). Studi di imaging mostrano un'attivazione dell'amigdala in risposta a differenti stimoli algici (30,31).

L'ippocampo fornisce un'importante inibizione di feedback sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (32). Esiste una connessione diretta tra l'ippocampo e la corteccia prefrontale, ed è stato dimostrato in animali da esperimento che l'ippocampo esercita un'influenza eccitatoria diretta sugli interneuroni della corteccia prefrontale (33). L'ippocampo ha un ruolo cruciale nella gestione dell'umore e per la formazione delle memorie associative ed episodiche (34,35). È stato evidenziato un volume ippocampale ridotto rispetto ai controlli nei pazienti adulti affetti da disturbi depressivi (36-42), con una relazione inversa statisticamente significativa tra la durata del disturbo depressivo non trattato e il grado di perdita di volume dell'ippocampo (43). L'attivazione dell'ippocampo è stata dimostrata anche in volontari sani in risposta a stimoli algici (44). I pazienti con fibromialgia mostrano una ridotta attività dopaminergica presinaptica in molte regioni cerebrali, incluso l'ippocampo (45).

### Neurocircuiti e neurochimica

Altri elementi di connessione tra le patologie algiche e i disturbi depressivi sono i neurocircuiti e la neurochimica. Sia i pazienti con disturbi depressivi che quelli con dolore cronico hanno una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (46).

Il cervello reagisce allo stress e al disturbo depressivo

con l'attivazione di tale asse. L'ippocampo e l'amigdala sono due delle numerose strutture cerebrali che controllano l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'ippocampo esercita un'influenza inibitoria sui neuroni ipotalamici che contengono il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), mentre l'amigdala ha un'influenza eccitatoria diretta su di loro. I livelli di glucocorticoidi in condizioni fisiologiche sembrano potenziare l'inibizione ippocampale dell'asse. Un aumento dei glucocorticoidi, come in risposta a fattori stressanti tipo dolore e disturbi depressivi, potrebbero non solo danneggiare i neuroni ippocampali, ma ridurre la neurogenesi (47). Inoltre, i meccanismi di feedback negativo tra gli aumentati livelli di glucocorticoidi e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) potrebbero essere disregolati come risultato di uno stress prolungato, che causerebbe un risposta non corretta di tale asse (46). Molti pazienti psichiatrici, inclusi quelli affetti da disturbi depressivi, mostrano attivazioni eccessive dell'HPA, ed è stato dimostrato che tale alterazione si normalizza con il trattamento antidepressivo (48,49). Studi sui topi mostrano che un aumentato livello di glucocorticoidi induce una perdita delle sinapsi all'interno dell'ippocampo. In tali animali, l'esame del volume cellulare nell'area CA3 ippocampale ha rilevato che gli alti livelli di glucocorticoidi non hanno effetto sul volume dei neuroni e della glia nelle regioni prossimali del CA3, ma inducono cambiamenti nei campi mediali. Tali cambiamenti includono la comparsa di maggiori processi astrocitari e la riduzione del volu-

me tessutale composto da cellule non gliali (50).

Il dolore cronico è un fattore stressante persistente, che può interrompere il feedback negativo dei glucocorticoidi sull'HPA. Ciò induce la generazione di alti livelli di glucocorticoidi con la riduzione conseguente dei recettori per gli stessi nel cervello e in periferia (46). In modelli animali, è stato dimostrato un ruolo centrale del recettore CRF-1 nell'amigdala per la sensitizzazione al dolore e per lo sviluppo dell'ansia da dolore (51,52).

Sia pazienti con sintomi depressivi che pazienti con disturbi algici mostrano spesso aumentati livelli di citochine circolanti, incluse IL-6, PCR, IL-1beta, TNF-alfa (53,54).

L'attivazione delle vie infiammatorie è stata osservata in pazienti affetti da disturbi depressivi (55). Le citochine rilasciate in tale caso, come sempre in corso di risposta infiammatoria, possono passare la barriera emato-encefalica e diffondere nel cervello. Possono essere causa di alterazione del metabolismo della serotonina e dopamina (56). Inoltre, le citochine attivano il CRF, con aumento del livello sierico dei glucocorticoidi (56). In condizioni fisiologiche, gli aumentati livelli di glucocorticoidi inducono un'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. A seguito di stress prolungati, questo meccanismo di feedback viene disregolato. In pazienti con disturbi depressivi è stata osservata una correlazione positiva tra risposta infiammatoria e iper-attivazione dell'asse (57), mentre durante la remissione dei sintomi depressivi è stata descritta una normalizzazione sia dei livelli di

citochine che dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (58). Inoltre, in pazienti con disturbi depressivi è stata descritta una correlazione tra i livelli di citochine e la risposta agli antidepressivi (59). Molto interessante è il dato che nei pazienti il cui asse ipotalamo-ipofisi-surrene non si normalizza durante la remissione sono a maggior rischio di sviluppare nuovamente sintomi depressivi (60).

Le citochine giocano un ruolo centrale anche nella generazione e trasmissione del dolore (53,61,62). I pazienti affetti da sindrome dolorosa regionale complessa presentano un profilo citochinico pro-infiammatorio con aumentanti livelli di mRNA per TNF-alfa e IL-2, e ridotti livelli di IL-4 e IL-10, rispetto al gruppo controllo (63). Nei pazienti con neuropatia periferica è stato riscontrato un simile profilo pro infiammatorio (64).

Le vie discendenti serotoninergiche e noradrenergiche sono state suggerite come modulatori della percezione del dolore. I neuroni serotoninergici coinvolti nelle vie discendenti sono quelli localizzati nel nucleo magno del rafe (RVM), mentre i noradrenergici originano dal locus coeruleus dei nuclei dorsolaterali tetto-pontini (DLPT) (65,66). Entrambi i tratti proiettano lungo le vie discendenti del corno del midollo spinale dove esercitano la loro influenza inibitoria. Mentre in condizioni fisiologiche la loro influenza inibitoria è modesta, in momenti di acuto stress loro possono completamente inibire la percezione dello stimolo algico. Inoltre, i neuroni serotoninergici e noradrenergici proiettano in varie regioni



cerebrali e sono coinvolti anche nella gestione del tono dell'umore, di movimenti, emozioni, cognizione e altri numerosi processi. La disfunzione di tali proiezioni ascendenti può contribuire ai classici sintomi depressivi. Quindi, i neuroni serotonergici e noradrenergici del nucleo del rafe e del locus coeruleus, rispettivamente, collegano dolore e sintomi depressivi, così che la loro disregolazione può provocare o aumentare entrambi (67).

La ridotta espressione dei diversi fattori neurotrofici è stata coinvolta nella fisiopatologia di dolore e disturbi depressivi. Il più rappresentativo di tali fattori è il fattore neurotrofico di origine cerebrale (BDNF), un polipeptide che agisce tramite il recettore TrkB abbinato alle tirosin-kinasi. Il BDNF gioca il suo ruolo nel cervello, specialmente nell'ippocampo, nella differenziazione e sopravvivenza neuronale (68,69), nella neurogenesi (70), nella plasticità sinaptica (71,72), nella connettività (73), nel mantenimento di morfologia, apprendimento e memoria (74,75). Alcuni studi hanno dimostrato che i roditori soggetti a stress esibiscono un'attività simil-depressiva e hanno ridotti livelli di BDNF (76). Inoltre, studi post-mortem sui pazienti che ricevono un trattamento antidepressivo hanno evidenziato una ridotta espressione del BDNF nell'ippocampo (77). È stato dimostrato che i soggetti eterozigoti per una mutazione del gene che codifica per il BDNF presentano un ridotto volume dell'ippocampo (78). Non vi è consenso, però, se questa mutazione predisponga o meno ai disordini ansioso-depressivi. I topi omozigoti

per l'equivalente mutazione di BDNF mostrano un aumento dei comportamenti ansioso-depressivi che non si riescono a normalizzare con gli antidepressivi (79).

L'espressione di BDNF nell'ippocampo è risultata ridotta anche nei roditori sottoposti a stimolo algico (80). In contrasto con tale ridotta espressione, vi è un aumento dell'espressione di BDNF nel midollo spinale in risposta allo stimolo algico (81), che sembra guidare lo sprouting noradrenergico conseguente alle lesioni nervose. (82). Evidenze da modelli di culture cellulari neuronali mostrano un possibile ruolo del BDNF nella sensitizzazione centrale (83).

Come più volte citato, la serotonina e la noradrenalina sono i neurotrasmettitori coinvolti nella fisiopatologia sia dell'ansia che dei disturbi depressivi, e pertanto la ricerca clinica si è indirizzata su tali neurotrasmettitori come target terapeutici.

Basandosi sulle evidenze finora esaminate e riportate, il gruppo di studio ha elaborato delle raccomandazioni per il trattamento del dolore e dei disturbi depressivi.

Gli obiettivi di queste raccomandazioni sono:

- ottimizzare la gestione del dolore e dei sintomi depressivi
- migliorare il benessere fisico e psicologico dei pazienti
- migliorare la qualità della vita dei pazienti
- minimizzare gli eventi avversi dovuti all'assunzione di farmaci antidolorifici e antidepressivi.



## Metodi

Questo studio è stato condotto da un team di esperti formato dai componenti del Consiglio Direttivo dell'AISD, dell'Unità di Terapia del Dolore della Seconda Università di Napoli, dall'Unità Operativa di Neurochirurgia della Seconda Università di Napoli e dalla Cattedra di Psichiatria dell'Università dell'Aquila.

Abbiamo effettuato una ricerca su Medline inserendo come termini di ricerca: dolore cronico, disturbi depressivi e antidepressivi.

Il periodo di ricerca selezionato va dal 1990 al dicembre 2010.

Tutte le pubblicazioni potenzialmente rilevanti sono state selezionate e i loro risultati sono stati analizzati da tutti i membri della ricerca.

Infine, sono state elaborate le raccomandazioni e la potenza dell'evidenza è stata indicata utilizzando le lettere da A a D.

### Categoria A

Gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno riportato differenze statisticamente significative ( $p < 0,01$ ) tra un determinato approccio terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico.

#### Livello 1:

la letteratura fornisce multipli trials clinici, randomizzati e controllati, e i dati sono supportati da metanalisi.

#### Livello 2:

la letteratura fornisce multipli trials clinici, randomizzati e controllati, ma non vi è un sufficiente numero di studi per una corretta metanalisi a riguardo.

Livello 3: la letteratura fornisce un singolo trial randomizzato e controllato.

### Categoria B

Le informazioni provenienti da studi osservazionali permettono solo di dedurre le relazioni di rischio/beneficio tra un determinato approccio terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico.

#### Livello 1:

la letteratura fornisce solo studi osservazionali (coorte e caso-controllo).

#### Livello 2:

la letteratura fornisce studi osservazionale non comparativi con statistiche associative o descrittive (ad es., rischio relativo e correlazione).

#### Livello 3:

la letteratura fornisce solo case reports.

### Categoria C

La letteratura non può determinare se ci sia un rapporto rischio/beneficio tra un protocollo terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico

#### Livello 1:

le metanalisi non hanno potuto trovare differenze statisticamente significative tra i gruppi o condizioni cliniche.



### Livello 2:

c'è un insufficiente numero di studi per condurre una metanalisi e i trials clinici randomizzati e controllati non hanno trovato differenze statisticamente significative o hanno trovato dati inconsistenti.

### Livello 3:

gli studi osservazionali hanno riportato dati inconsistenti.

### Categoria D

Vi è mancanza di evidenza scientifica in letteratura come descritto dalle seguenti condizioni: nessuno studio identificato; la letteratura disponibile non può essere usata per valutare le relazioni rischio/beneficio per un determinato protocollo terapeutico o perché non rientra nei criteri di inclusione delle linee guida o perché non permette una chiara interpretazione dei dati.

## Risultati

Sono stati identificati 41 pubblicazioni rilevanti: 34 studi randomizzati e controllati (RCT), 6 metanalisi o review della letteratura e 1 osservazionale open-label. I risultati sono riassunti come segue.

### Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono così chiamati per la loro struttura chimica organica contenente tre anelli. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione

del reuptake delle monoamine (noradrenalina, serotonina e/o dopamina) a livello delle sinapsi (in realtà, queste sostanze, nel trattamento protratto, mostrano anche altre attività come modificazione della sensibilità e del numero dei recettori post-sinaptici, ecc. che contribuiscono all'azione antidepressiva). I TCA agiscono, inoltre, anche su altri neuromediatori (istaminergici H<sub>1</sub>, muscarinici M<sub>1</sub>, alfa adrenergici  $\alpha_1$ , ecc.) e queste azioni sono responsabili dei numerosi effetti indesiderati di cui questi farmaci sono gravati:

- antimuscarinici: bocca secca, ritenzione urinaria, costipazione, tachicardia, visione offuscata, alterazioni cognitive, disfunzioni sessuali,
  - antistaminici: sedazione,
  - antiadrenergici: ipotensione ortostatica,
  - blocco dei recettori 5-HT<sub>2c</sub>: aumento di peso.
- I TCA, inoltre, possono:
- aumentare il rischio di convulsioni in soggetti predisposti,
  - provocare aritmie cardiache a dosi superiori a quelle terapeutiche o in soggetti predisposti,
  - trasformare il blocco di branca in blocco atrio-ventricolare,
  - provocare glaucoma acuto in soggetti con glaucoma ad angolo chiuso,
  - essere a rischio di tossicità in seguito a sovradosaggio.

I TCA come amitriptilina e desipramina hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore cronico come neuropatia diabetica, fibromialgia, mal

di testa e nevralgia post-herpetica.

È stata condotta una metanalisi su 39 studi con gruppo controllo placebo per valutare l'efficacia dell'analgesia indotta da antidepressivi nelle forme di dolore cronico non oncologico. Vi è stata una riduzione del 74% del dolore nei pazienti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo (84).

La loro efficacia nella gestione del dolore in tali condizioni sembra essere indipendente dall'effetto antidepressivo e piuttosto da ricondurre direttamente al re-uptake neuronale di serotonina e noradrenalina, e in parte dall'aumentata durata o concentrazione di tali neurotrasmettitori nelle sinapsi associate all'integrazione centrale dello stimolo algico.

Un'ampia letteratura supporta l'efficacia degli antidepressivi triciclici per il sollievo del dolore cronico: nevralgia post-herpetica (85), dolore neuropatico post-traumatico (86), fibromialgia (87), neuropatia diabetica periferica (88), disordini algici somatoformi nella regione orofaciale (89), mal di testa cronico (90), dolore centrale post-ischemico (91).

In un RCT di 8 settimane su 78 pazienti affetti da mal di schiena, condotto da Atkinson (92), si è evidenziata l'efficacia alla 4<sup>a</sup> settimana di trattamento della nortriptilina rispetto al placebo nel ridurre il dolore e la sintomatologia depressiva. Un altro trial placebo controllato condotto da Max (93), ha valutato l'efficacia della desimipramina vs placebo nei pazienti affetti da neuropatia diabetica in comorbilità o meno con i disturbi depressivi, evidenziando una riduzione del dolore nei 13 pazienti non depressi trattati e del

dolore e sintomi depressivi nei 7 pazienti affetti da disturbi depressivi trattati.

Solo uno studio osservazionale open-label ha esaminato l'efficacia dei TCA nel trattare la comorbilità di dolore e disturbi depressivi; è stato dimostrato il miglioramento di tali sintomatologie in risposta al trattamento con TCA (94).

L'uso dei TCA nel trattamento delle sindromi dolorose è stato limitato dall'elevata frequenza di eventi avversi, rispetto agli altri antidepressivi (95,96) e dalla potenziale letalità a seguito dell'overdose accidentale o intenzionale (97,98).

## Inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRI)

Gli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina agiscono tramite il blocco della ricaptazione della noradrenalina e 5-HT a livello delle terminazioni nervose pregangliari, che determina incremento di concentrazione delle due amine nello spazio sinaptico e, pertanto, una loro maggiore disponibilità per gli specifici recettori.

Gli SNRI hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto agli inibitori delle monoamminossidasi nel produrre analgesia, con l'effetto analgesico che precede quello antidepressivo.

Diversi trials clinici randomizzati e controllati hanno valutato l'efficacia degli SNRI nel trattamento del dolore e disturbi depressivi. Chappell et al. (99) hanno valutato in un RCT di 13 settimane 231 pazienti affetti da osteoartrite in trattamento con duloxeti-



na da 30 mg- 120 mg. Tutti i pazienti hanno presentato una riduzione della sintomatologia algica e depressiva, valutata tramite HADS.

Un altro RCT di 9 settimane, condotto da Fava et al., su 512 pazienti affetti da disturbi depressivi e dolore osteoarticolare ha evidenziato l'efficacia della duloxetina da 60 mg vs placebo (100). Due RCT condotti da Detke et al. su 245 pazienti in trattamento con duloxetina 60 mg nel 2002, e in seguito su 367 pazienti in trattamento con duloxetina o paroxetina (2004), hanno dimostrato un miglioramento sia della sintomatologia depressiva che di quella algica, attraverso la riduzione dei punteggi alle scale di valutazione della sintomatologia depressiva e del dolore (101,102).

In un RCT condotto da Perahia et al. nel 2006 su 392 pazienti è stata valutata l'efficacia analgesica e antidepressiva della duloxetina 80-120 mg sia della fase acuta che a lungo termine rispetto alla paroxetina 20 mg (103).

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Goldstein et al. (104-107) che in tre RCT su 353, 245 e 267 pazienti hanno dimostrato la maggiore efficacia antidepressiva e antalgica della duloxetina 80 mg rispetto alla duloxetina 40 e alla paroxetina 20, e in seguito la maggiore efficacia antidepressiva e antalgica della duloxetina 60 mg in singola somministrazione rispetto al placebo.

Diversi trial clinici suggeriscono che gli SNRI abbiano un diretto effetto analgesico indipendentemente dal loro effetto antidepressivo (108,109) sia nei pazienti

con disturbi depressivi maggiori e somatoformi (110), che nei pazienti con nevralgia del trigemino (111).

Gli SNRI sembrano avere, inoltre, una modesta efficacia anche nel trattamento delle algie facciali atipiche (112).

Due studi randomizzati, in doppio cieco, con gruppo controllo placebo, hanno dimostrato l'efficacia della duloxetina nel trattamento della fibromialgia (113,114), ed è stato il primo farmaco antidepressivo ad ottenere l'approvazione del FDA degli Stati Uniti per tale indicazione. Sono stati trattati un totale di 326 pazienti con duloxetina 60 mg in una somministrazione e in doppia somministrazione giornaliera vs 212 pazienti trattati con placebo. La duloxetina si è dimostrata in grado di migliorare in maniera statisticamente significativa i due principali parametri di efficacia, il Brief Pain Inventory (BPI) e il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), già dalla prima settimana di trattamento e fino al termine dello studio (12 settimane). La duloxetina ha evidenziato inoltre la sua superiorità rispetto al placebo nella valutazione della qualità della vita e gli outcome funzionali. Tale efficacia è stata confermata da un trial clinico randomizzato controllato di 6 mesi che ha inoltre evidenziato l'efficacia nel tempo di tale trattamento (109). Le posologie studiate erano 60 mg al giorno e 120 mg al giorno. Il dosaggio di 60 mg al giorno è stato quello con il miglior profilo di tollerabilità.

Un altro SNRI che si è dimostrato efficace nel tratta-



mento della fibromialgia è il milnacipran, che è ufficialmente approvato per il trattamento dei disturbi depressivi nei Paesi europei ed asiatici, ma al momento non ancora in commercio in Italia. L'efficacia potenziale del milnacipran nel trattamento della fibromialgia è stata riportata in due studi clinici randomizzati controllati di 12 settimane con dosi flessibili (115,116) e in tre studi con dosi fisse della durata di 15 settimane (117), sei mesi (118) e un anno. In tali studi, il milnacipran si era dimostrato efficace nel trattamento del dolore e sintomi funzionali della fibromialgia. Le posologie di 100 mg al giorno e di 200 mg al giorno sono risultate egualmente efficaci, con una maggiore tollerabilità del dosaggio di 100 mg. Ci sono un minor numero di dati che supportano l'efficacia della venlafaxina nel trattamento della fibromialgia. In un piccolo studio clinico randomizzato e controllato (90 pazienti), è stata valutata l'efficacia della venlafaxina al dosaggio di 75 mg al giorno con risultati non conclusivi (119). Di contro, un successivo trial clinico randomizzato di 12 settimane ha evidenziato che il trattamento con venlafaxina è associato ad un significativo miglioramento del dolore e della disabilità rispetto al placebo, ma la piccola dimensione del campione (15 pazienti) ne limita la valenza scientifica (120).

## Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)

L'acronimo SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) indica una classe di sostanze che rientrano

tra gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Sono chiamati selettivi proprio perché, al contrario di altri antidepressivi, agiscono esclusivamente su questo neurotrasmettitore.

Il meccanismo d'azione degli SSRI coinvolge la proteina che lega la serotonina nello spazio sinaptico e che la trasporta nelle sedi di riassorbimento a livello cerebrale. Gli SSRI si legano alla proteina in questione, favorendo la permanenza della serotonina nello spazio intersinaptico e, conseguentemente, facilitando la trasmissione serotoninergica. Gli SSRI non modificano la concentrazione totale di serotonina nel cervello.

Molti Autori suggeriscono che anche altri meccanismi sono coinvolti nell'attività di questi farmaci, quali la neuroprotezione, l'immunomodulazione e l'azione antiinfiammatoria, in particolare attraverso la regolazione dell'interferone gamma, del TNF alfa e di alcune interleuchine (IL6 e IL10). Questi meccanismi potrebbero essere collegati a studi recenti che hanno dimostrato il ruolo di disturbi somatici (autoimmunitari) e delle citochine pro-infiammatorie nei disturbi depressivi e nei disturbi bipolari. Il futuro di questi farmaci potrebbe avere, quindi, questo target specifico.

Gli SSRI vengono utilizzati di norma in alcune patologie psichiatriche, nei disturbi depressivi e spesso anche nel dolore cronico. La loro efficacia in genere si accompagna ad un trattamento prolungato nel tempo, non creano dipendenza e quindi possono essere utilizzati anche nelle terapie di mantenimento.





Gli effetti collaterali più comuni sono la perdita dell'appetito, nausea, insonnia e disturbi della sessualità. La loro assunzione è sconsigliata in gravidanza e durante l'allattamento, quando ciò è assolutamente necessario si preferisce la sertralina alle altre molecole.

Alla sospensione del farmaco possono comparire sintomi quali vertigini ed astenia che simulano un peggioramento della malattia psichiatrica, ma sono lievi e, generalmente, autolimitantesi.

La somministrazione contemporanea di tramadolo, petidina e meperidina aumenta il rischio di sindrome serotoninergica.

Le sei principali molecole appartenenti alla categoria dei farmaci SSRI sono: fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina e paroxetina.

L'outcome del dolore cronico con SSRI è ancora in fase di valutazione, sembra, infatti, che questi farmaci ad esclusiva attività serotoninergica, non siano efficaci nel miglioramento del dolore cronico.

Una revisione Cochrane sulla cefalea, che ha incluso 636 pazienti, aveva indicato una scarsa evidenza sull'attività degli SSRI su questa patologia, infatti dopo due mesi di trattamento i pazienti non mostravano miglioramento della sintomatologia rispetto al placebo (121).

Una revisione Cochrane sul dolore neuropatico in cui il disturbo depressivo era valutato in 18 studi, dei quali in 12 non si riusciva a dimostrare alcun effetto degli antidepressivi sullo stesso, riportava una mancanza di attività sul dolore facciale. Un dato impor-

tante sottolineava l'indipendenza del sintomo dolore da quello depressivo, nel senso che i farmaci avevano un'azione analgesica indipendente, dato che si otteneva confrontando le scale relative al dolore con quelle legate al disturbo depressivo (122).

Sebbene l'evidenza della loro efficacia nella sindrome del colon irritabile (IBS) sia scarsa, un recente trial dimostra un miglioramento della sintomatologia sistemica ascrivibile ad uno specifico effetto analgesico nonché neuromodulatorio con effetto benefico sul dolore addominale, gonfiore, tenesmo e costipazione (123).

È ampiamente diffuso l'uso degli antidepressivi nel dolore neuropatico; in quest'ambito sono impiegati di frequente anche gli inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina (SSRIs), tuttavia non sembrano avere proprietà analgesiche dirette. Con minori effetti collaterali ed efficaci effetti antidepressivi, sono coadiuvanti nel trattamento delle conseguenze psicologiche del dolore cronico che rinforzano ed aggravano il livello di percezione del dolore. Alcuni di essi come il citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina e la sertralina hanno effetti collaterali di gran lunga minori rispetto a quelli dei TCA. Purtroppo, possono provocare sonnolenza, variazioni del peso corporeo e alcuni disturbi della memoria.

Specificatamente nel trattamento della neuropatia diabetica, ad esempio, numerosi studi indicano che l'uso degli SSRI dovrebbe essere riservato ai casi in cui il trattamento con TCA non ha sortito gli effetti desi-

derati, ovvero a quei pazienti che hanno disturbi depressivi coesistenti.

Le linee guida per l'uso degli antidepressivi nel dolore da condizioni reumatiche (124) hanno provato a riorganizzare l'uso di questi farmaci, in un campo che, al contrario del dolore neuropatico, è stato poco studiato, attraverso l'analisi di 77 studi, 12 metanalisi e numerose review, utilizzando un approccio basato sull'evidenza. Sono, però arrivati alla conclusione che nel mal di schiena gli antidepressivi producono uno scarso effetto analgesico, indipendentemente dallo stato depressivo del paziente e gli SSRI non sembrano apportare benefici alla sintomatologia. Al contrario, in una popolazione di anziani con artrite e disturbo depressivo in comorbidità, il miglioramento della

sintomatologia depressiva determinava anche un miglioramento del dolore e della qualità di vita. Nella fibromialgia gli SSRI sono meno efficaci dei TCAs, ma sono meglio tollerati anche quando è necessario aumentare la dose per ottenere un significativo effetto sul dolore.

In definitiva, secondo queste linee guida gli SSRI dovrebbero essere utilizzati solo quando i TCAs sono risultati inefficaci o in caso di scarsa tolleranza, ovvero se sono controindicati e con un livello di evidenza C. Questo risultato indica la necessità di effettuare ulteriori studi per investigare il ruolo della concentrazione plasmatica, l'influenza di fattori psichiatrici e depressivi concomitanti e delle lesioni organiche sulla risposta analgesica a questi farmaci.

■ Tabella riassuntiva dei risultati: TCA

| Riferimento bibliografico | N. di pazienti | Study design         | Dosaggio farmaci   | Outcome measures  | Risultati   |
|---------------------------|----------------|----------------------|--|---|---|
| Atkinson et al., 1998     | 78             | RCT                  | Nortriptilina 35 mg per 3 giorni, poi 5 mg per 4 giorni, poi 75 mg per 3 giorni, poi 100 mg per 4 giorni opp. placebo. | DDS descrittori verbali del dolore, Hamilton Rating Scale for Depression.                         | Differenza (95%) in media score di cambiamenti per l'intensità del dolore e per lo stato funzionale generale. Depressione ed ansia, non si è evidenziata alcuna differenza. |
| Max et al., 1991          | 24             | RCT                  | Desipramina: titolazione della dose 12,5-150 mg/die, placebo.  | CATPI. Patient Global Rating. Hamilton Rating Scale for Depression.                               | CATPI: Desipramina è risultata meglio del placebo. Pain relief: 11/20 desipramina vs 2/20 placebo. Depressione migliorata nel gruppo desipramina.                           |
| Freynhagen et al., 2006   | 594            | Osservaz. Open-label | Mirtazapina (dose media giornaliera di 34,5 +/- 10,4 mg).  | Scala di auto-valutazione del paziente. Scala di valutazione della depressione a quattro gradini. | Riduzione del dolore p<0,0001.  |

RCT: Randomized Clinical Trial; DDS: Descriptor Differential Scale; CATPI: Categorical Pain Intensity Scale



La sindrome fibromialgica, caratterizzata da dolore cronico associato a molti sintomi disabilitanti e ad alti costi, è stata il fulcro di una metanalisi di un gruppo di ricercatori tedeschi, con studi randomizzati e controllati per determinare l'efficacia degli antidepressivi nel suo trattamento. Sono stati inclusi 18 studi clinici randomizzati e controllati per un totale di 1427 partecipanti. Sono emerse prove a favore di un'associazione tra antidepressivi e riduzione del dolore, della fatigue, dell'umore depresso e dei disturbi del sonno. È stata evidenziata anche una forte associazione tra uso di antidepressivi e miglioramento della

qualità di vita correlata alla salute. Ma quando sono andati a correlare la dimensione dell'effetto analgesico al tipo di antidepressivo, si è rilevata ampia per gli antidepressivi triciclici e tetraciclici, media per gli inibitori MAO e piccola per gli SSRI ed SRNI (125). In conclusione, i dati che supportano gli effetti analgesici degli SSRI sono molto limitati, probabilmente per il doppio ruolo della serotonina sulla via discendente o anche perché devono ancora essere chiariti alcuni meccanismi fisiologici alla base della modulazione dell'espressione del dolore.

■ Tabella riassuntiva dei risultati: SSRI

| Riferimento bibliografico | N. di pazienti | Study design                    | Dosaggio farmaci                                    | Outcome measures            | Risultati   |
|---------------------------|----------------|---------------------------------|---|-----------------------------|---|
| Harrison et al., 1997     | 178            | Doppio cieco<br>Parallel design | Fluoxetina 20 mg<br>Placebo                         | MPI                         | Gravità del dolore con fluoxetina 2,3 vs placebo 2,7.<br>Variazione dalla linea basale -1,4 per fluoxetina vs -0,6 per placebo.   |
| Max, 1992                 | 54             | Crossover                       | Fluoxetina 20-40 mg/die<br>Placebo                  | NRS                         | Diminuzione dello score del dolore con fluoxetina 0,35 vs placebo 0,15.   |
| Sindrup et al., 1990      | 26             | Crossover                       | Paroxetina 40 mg<br>Imipramina 25-350 mg<br>Placebo | Pain patient reported (0-2) | Pain score con paroxetina 0,49.<br>Pain score con imipramina 0,52.<br>Pain score con placebo 1,47.  |
| Sindrup et al., 1992      | 18             | Crossover                       | Citalopram 40 mg<br>Placebo                         | Neuropathic score a 6-item  | Neuropathic score con citalopram 4,5.<br>Neuropathic score con placebo 7,0.   |
| Tack et al., 2006         | 23             | Crossover                       | Citalopram 20-40 mg                                 | SCL-90R<br>VAS<br>HADS      | Citalopram offre un miglioramento significativo del dolore addominale.<br>Variazione nei valori degli score di depressione o ansia non erano correlati ad un miglioramento dei sintomi. |

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale VAS: Visuo-Analogue Scale; MPI: Multidimensional Pain Inventory; NRS: Numerical Rating Scale; SCL-90R: Symptom Checklist-90-Revised

■ Tabella riassuntiva dei risultati: SNRI

| Riferimento bibliografico | N. di pazienti | Study design   | Dosaggio farmaci  | Outcome measures  |
|---------------------------|----------------|----------------|---|---|
| Chappell et al., 2009     | 231            | RCT            | Duloxetina (60-120 mg/die)<br>Placebo   | Scala di Likert.<br>PGI-I; BPI-S and BPI-I; BDI-II; HADS-A.<br>WOMAC physical functioning subscale, |
| Fava et al., 2004         | 512            | RCT            | Duloxetina (60 mg/die)<br>Placebo   | HAMD-17; CGI-S; PGI-I.<br>VAS   |
| Detke et al., 2002        | 245            | RCT            | Duloxetina 60 mg<br>Placebo   | HAMD-17; CGI-S;<br>PGI-I.<br>VAS  |
| Detke et al., 2004        | 367            | RCT            | Placebo<br>Duloxetina 80 mg/die (40 mg BID)<br>Duloxetina 120 mg/die (60 mg BID)<br>Paroxetina (20 mg QD) | HAMD-17; MADRS; HAMA;<br>VAS; CGI-S; PGI-I  |
| Perahaia et al., 2006     | 392            | RCT            | Duloxetina 80 mg/die (40 mg BID)<br>Duloxetina 120 mg/die (60 mg BID)<br>Paroxetina (20 mg QD)            | HAMD-17; MADRS; HAMA;<br>VAS; CGI-S; PGI-I  |
| Goldstein et al., 2002    | 173            | RCT            | Duloxetina (40-120mg)<br>Fluoxetina 20 mg<br>Placebo  | HAMD-17; MADRS;<br>VAS; CGI-S; PGI-I  |
| Goldstein et al., 2002    | 267            | RCT            | Duloxetina 60 mg/die<br>Placebo   | HAMD-17; VAS;<br>CGI-S; PGI-I; QLDS   |
| Goldstein et al., 2002    | 245            | RCT            | Duloxetina 60 mg/die<br>Placebo   | HAMD-17; VAS;<br>CGI-S; PGI-I; QLDS   |
| Russel et al., 2008       | 520            | RCT            | Duloxetina 20 mg/die<br>Duloxetina 60mg/die<br>Duloxetina 120 mg/die Placebo                              | PGI-I; BPI<br>HAMD-17; FIQ  |
| Arnold et al., 2004       | 207            | RCT            | Duloxetina 60 mg BID<br>Placebo   | FIQ; CGI-I; BPI; PGI-I<br>Beck Depression Inventory-II<br>Beck Anxiety Inventory                    |
| Arnold et al., 2005       | 354            | RCT            | Duloxetina 60 mg/die<br>Duloxetina 60 mg BID<br>Placebo   | FIQ; CGI-I; BPI; PGI-I<br>HAMD-17   |
| Geandreau et al., 2005    | 125            | RCT            | Milnacipran BID<br>Milnacipran/die<br>Placebo   | VAS<br>FIQ  |
| Vitton et al., 2004       | 125            | RCT            | Milnacipran<br>Placebo  | VAS; PGIC; SF-36<br>FIQ; MASQ   |
| Clauw et al., 2008        | 1196           | RCT            | Milnacipran 100mg/die<br>Milnacipran 200mg/die<br>Placebo   | VAS; PGIC; SF-36<br>FIQ; MASQ   |
| Sayar et al., 2003        | 15             | Clinical trial | Venlafaxina 75mg/die  | VAS; FIQ<br>Beck Depression Inventory-II  |

## Trattamento del dolore cronico nei pazienti con disturbi depressivi



### Risultati

Una riduzione statisticamente significativa nel dolore medio. Variazioni medie negli score BDI-II and HADS erano minime.

Miglioramento significativo nel dolore totale.

50% del miglioramento nel dolore totale era indipendente da HAMD-17. Partendo da uno stesso miglioramento nella depressione, miglioramento nella severità del dolore totale era associato con più alte probabilità di miglioramento.

Duloxetina era significativamente superiore al placebo ( $p < .001$ ) nel ridurre HAMD-17.

Duloxetina riduceva significativamente i sintomi dolorosi fisici rispetto al placebo.

Pazienti che ricevevano duloxetina 80 mg/die, duloxetina 120 mg/die, oppure paroxetina 20 mg QD vs placebo presentavano riduzioni significativamente più elevate nello score totale HAMD-17.

Sia il gruppo in trattamento con duloxetina (80 and 120 mg/die) sia con paroxetina presentavano un miglioramento più importante se paragonati con il gruppo in trattamento con placebo valutati con le scale MADRS, HAMA, CGI-S, e PGI-I.

Pazienti trattati con duloxetina 80 and 120 mg/die presentavano un netto miglioramento in HAMD-17 ad 8 settimane.

Il gruppo in trattamento con paroxetina non mostrava miglioramento rispetto al gruppo trattato con placebo ad 8 settimane.

Nessuno dei trattamenti mostrava superiorità al placebo nelle visite precedenti l'ottava settimana.

Duloxetina 80 mg/die mostrava un miglioramento significativo se paragonato con placebo nella valutazione con scalaVAS.

Duloxetina era superiore al placebo in change on the HAMD-17.

Duloxetina era numericamente superiore alla fluoxetina nella valutazione primaria e nella maggior parte della secondaria.

Duloxetina (60 mg QD) riduceva significativamente lo score totale HAMD-17 se confrontata con placebo.

Duloxetina riduceva anche il dolore totale.

PGI-I and QLDS erano significativamente migliorati dalla duloxetina.

Duloxetina era significativamente superiore al placebo ( $p < .001$ ) nel ridurre lo score totale HAM-D-17.

Duloxetina significativamente riduce i sintomi fisici dolorosi in confronto con placebo.

I pazienti trattati con duloxetina 60 mg/die e duloxetina 120 mg/die manifestano un miglioramento significativo nella gravità del dolore rispetto al placebo.

La path analysis dimostra l'effetto analgesico della duloxetina 60 mg/die nella riduzione del pain severity score medio.

Il gruppo duloxetina presenta un miglioramento significativamente più elevato nel FIQ total score. La maggior parte delle misurazioni di outcome secondario miglioravano significativamente nel gruppo duloxetina vs il gruppo placebo.

Duloxetina 60 mg QD e duloxetina 60 mg BID presentano un miglioramento significativamente più ampio nel BPI.

Non ci sono differenze statisticamente significative nel confronto tra duloxetina 60 mg QD e 60 mg BID.

Duloxetina 60 mg QD è statisticamente superiore su tutte le misure di efficacia secondarie.

L'endpoint primario era la riduzione del dolore. Sia il gruppo che assume il farmaco una volta/die sia quello che lo assume due volte/die mostra un miglioramento significativo dell'intensità del dolore.

Miglioramento nel benessere generale, fatigue, ed altri aspetti

75% di pazienti trattati con milnacipram mostrano miglioramento paragonati con il 38% del gruppo placebo

37% dei pazienti trattati con milnacipram due volte al giorno riportano una riduzione del 50% dell'intensità del dolore vs 14% del gruppo placebo

Milnacipran è associato con significativo miglioramento del dolore, miglioramento significativo negli end point secondari, incluso il global status.

C'è un miglioramento significativo nell'intensità del dolore medio. Anche gli score di ansia e depressione media diminuiscono significativamente dalla linea basale. Variazioni nell'intensità del dolore non sono correlate con variazioni in depressione ed ansia.

RCT: Randomized Clinical Trial; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; BPI-S: Brief Pain Inventory Scale; BPI-I: Brief Pain Inventory-Interference; BDI-II: Beck Depression Inventory II; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale- Anxiety Subscale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities; HAMD-17: 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impression Scale; VAS: Visuo-Analogue Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; PGI-C: Patient Global Impression of Change; MASQ: Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire

## Conclusioni

Dall'analisi dettagliata della letteratura più recente è emersa l'importanza notevole e l'impatto sociale dell'associazione di dolore e depressione.

Si è evidenziato come la comorbidità delle due patologie abbia un impatto negativo sull'outcome del paziente con aumento dei costi relativi alle spese sanitarie, riduzione della produttività, aumento dei giorni di assenza dal lavoro, e una riduzione della probabilità di remissione dei sintomi depressivi.

È emerso come molte regioni cerebrali siano coinvolte sia nei disturbi depressivi che nella percezione del dolore: la corteccia insulare, la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata anteriore, amigdala e ippocampo. Altri studi hanno esaminato il ruolo cruciale nella comorbidità di dolore e disturbi depressivi dei livelli delle citochine circolanti: IL-6, PCR, IL-1 beta, TNF-alfa.

Il gruppo di studio ha valutato come la serotonina e la noradrenalina siano i neurotrasmettitori coinvolti nella fisiopatologia sia dell'ansia che dei disturbi depressivi, e pertanto la ricerca clinica si è indirizzata su tali neurotrasmettitori come target terapeutici.

Basandosi su risultati degli studi analizzati, il gruppo di studio propone le seguenti raccomandazioni per il trattamento del dolore e dei disturbi depressivi.

✓In base al loro effetto analgesico e antidepressivo

gli antidepressivi posso migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti affetti da dolore cronico e disturbo depressivo (A1).

✓Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono efficaci nel trattamento del dolore cronico non associato a disturbo depressivo (A2). D'altro canto, in condizioni di comorbidità di dolore cronico e disturbi depressivi vi è una scarsa evidenza di efficacia (B2). Inoltre, vista l'elevata incidenza di eventi avversi, l'uso dei TCA dovrebbe essere limitato e bisognerebbe iniziare la terapia sempre con il più basso dosaggio, per poi titolare la dose (A2).

✓Per quanto riguarda gli SNRI, il trattamento con duloxetina migliora i sintomi dolorosi e depressivi dei pazienti affetti da dolore cronico (A2). Si è dimostrata efficace anche nel trattamento a lungo termine (A2). Vi sono, invece, dati non conclusivi sull'efficacia antidepressiva e analgesica della venlafaxina negli stati di dolore cronico (C2). Il milnacipran, infine, ad oggi non in commercio in Italia, si è dimostrato efficace nel trattamento di dolore e disturbo depressivo, in particolare nella fibromialgia (A2).

✓Per quanto riguarda gli SSRI, essi hanno un effetto analgesico indipendente da quello antidepressivo



negli stati di dolore cronico (A<sub>1</sub>). Vi è inoltre una certa evidenza dell'efficacia degli SSRI nel trattamento dei sintomi algici e depressivi legati alla sindrome da colon irritabile (IBS) (A<sub>3</sub>). D'altro canto, negli stati di dolore da patologia reumatica in comorbilità con

disturbo depressivo, vi è una scarsa evidenza sull'utilizzo degli SSRI, limitandone l'uso solo ai casi in cui i TCA risultino inefficaci o controindicati o con scarsa tolleranza (C).

### Categoria A

Gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno riportato differenze statisticamente significative ( $p < 0,01$ ) tra un determinato approccio terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico.

**Livello 1:** la letteratura fornisce multipli trials clinici, randomizzati e controllati, e i dati sono supportati da metanalisi.

**Livello 2:** la letteratura fornisce multipli trials clinici, randomizzati e controllati, ma non vi è un sufficiente numero di studi per una corretta metanalisi a riguardo.

**Livello 3:** la letteratura fornisce un singolo trial randomizzato e controllato.

### Categoria B

Le informazioni provenienti da studi osservazionali permettono solo di dedurre le relazioni di rischio/beneficio tra un determinato approccio terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico.

**Livello 1:** la letteratura fornisce solo studi osservazionali (coorte e caso-controllo).

**Livello 2:** la letteratura fornisce studi osservazionale non comparativi con statistiche associative o descrittive (ad es., rischio relativo e correlazione).

**Livello 3:** la letteratura fornisce solo case reports.

### Categoria C

La letteratura non può determinare se ci sia un rapporto rischio/beneficio tra un protocollo terapeutico e uno specifico dato di outcome clinico

**Livello 1:** le metanalisi non hanno potuto trovare differenze statisticamente significative tra i gruppi o condizioni cliniche.

**Livello 2:** c'è un insufficiente numero di studi per condurre una metanalisi e i trials clinici randomizzati e controllati non hanno trovato differenze statisticamente significative o hanno trovato dati inconsistenti.

**Livello 3:** gli studi osservazionali hanno riportato dati inconsistenti.

## Bibliografia

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 10;163(20):2433-45.
2. Gameroff M, Olfson M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1232-9.
3. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, and Alonso J. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord* 2006;92:185-93.
4. Geerlings S, Twisk J, Beekman A, Deeg D, and van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:23-30.
5. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain* 1993 Apr;53(1):89-94.
6. Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, Thomas E, Jayson MI, Silman AJ. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Dec 15;20(24):2731-7.
7. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain.* 1988;32(2):173-83.
8. Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P. The Saskatchewan Health and Back Pain Survey: the prevalence and factors associated with depressive symptomatology in Saskatchewan adults. *Can J Public Health.* 2000;91(6):459-64.
9. Lamb SE, Guralnik JM, Buchner DM, Ferrucci LM, Hochberg MC, Simonsick EM, Fried LP. Factors that modify the association between knee pain and mobility limitation in older women: the Women's Health and Aging Study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(5):331-7.
10. Frot M and Mauguiere F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003;126: 438-50.
11. Kenneth C and Tri T: Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: *Handbook of Clin Neurology*. Eds: Cervero F, Jensen T.S, Elsevier, Boston, Massachusetts, 2006.
12. Baliki M, Chialvo D, Geha P, Levy R, Harden N, Parrish T, and Apkarian V. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006;26:12165-73.
13. Seifert F and Maihofner C. Representation of cold allodynia in the human brain--a functional MRI study. *Neuroimage* 2007;35:1168-80.
14. Albanese MC, Duerden E, Rainville P, and Duncan G. Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci* 2007;27:4612-20.
15. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, and Mendlewicz J. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. *Br J Psychiatry* 1997;171:444-8.
16. Nemeroff C. Part IV: Mood Disorders. In: *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd edition. Eds: Charney DS, Nestler E J, Oxford University Press, New York, 2004.
17. Mondal S, Sharma V, Das S, Goswami U, and Gandhi A. Neuro-





- cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007;51:69-75.
18. W, Videen T, Price J, Preskorn S, Carmichael T, and Raichle M. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992;12:3628-41.
19. Drevets W, Price J, Simpson J Jr, Todd R, Reich T, Vannier M, and Raichle M. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
20. Vania Apkarian, Yamaya Sosa, Sreepadma Sonty, Robert Levy, Norman Harden, Todd Parrish, and Darren Gitelman: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24, 10410-5 (2004)
21. Salomons T, Johnstone T, Backonja M-M, Shackman A, and Davidson R. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2007;19: 993-1003.
22. Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan K, and Dolan R. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 2006;26:11501-9.
23. Oshiro Y, Quevedo A, McHaffie J, Kraft R, and Coghill R. Brain mechanisms supporting spatial discrimination of pain. *J Neurosci* 2007;27:3388-94.
24. Alexopoulos G, Gunning-Dixon F, Latoussakis V, Kanellopoulos D, and Murphy C. Anterior cingulate dysfunction in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:347-55.
25. Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Leicht G, Mergl R, Moeller H-J, Hegerl U, and Pogarell O. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:78-81.
26. Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, Liu Y, Hu X, He Z, and Blumberg H. Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2007;156:83-6.
27. Seifert F, Jungfer I, Schmelz M, and Maihofner M. Representation of UV-B-induced thermal and mechanical hyperalgesia in the human brain: A functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2007;29:1327-42.
28. Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner I, Bogdahn U, and May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2007;28:1-4.
29. Honda T, Maruta T, and Takahashi K. Brain perfusion abnormality in patients with chronic pain. *Keio J Med* 2007;56:48-52.
30. Kulkarni B, Bentley D, Elliott R, Julian P, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, and Jones A. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345-54.
31. Carrasquillo Y, Gereau R. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception. *J Neurosci* 2007;27:1543-51.
32. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12: 118-34.



33. Tierney P, Degenetais E, Thierry A-M, Glowinski J, and Gioanni Y. Influence of the hippocampus on interneurons of the rat prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2004;20:514-24.
34. Morse A, Barlow C. Unraveling the complexities of neurogenesis to guide development of CNS therapeutics. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006;3:495-501.
35. Kenneth D. Dementia. In: *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd edition. Eds: Charney DS, Nestler EJ, Oxford University Press, New York, 2004.
36. Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 2004;34:1059-64.
37. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, and MacQueen G. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;61:598-607.
38. Xia J, Chen J, Zhou Y, Zhang J, Yang B, Xia L, and Wang C. Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2004;24: 500-2, 506.
39. Macmaster F, Mirza Y, Szeszko P, Kmiecik L, Easter P, Taormina P, Lynch M, Rose M, Moore G, and Rosenberg D. Amygdala and Hippocampal Volumes in Familial Early Onset Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(4):385-90.
40. Bremner D, Narayan M, Anderson E, Staib L, Miller H, and Charney D. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:115-8.
41. Sheline Y, Wang P, Gado M, Csernansky J, and Vannier M. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3908-13.
42. Sheline Y, Sanghavi M, Mintun M, and Gado M. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19:5034-43.
43. Sheline Y, Gado G, and Kraemer H. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-8.
44. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, and Buchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002;99:313-21.
45. Schweinhardt P, Lee M, and Tracey I. Imaging pain in patients: is it meaningful? *Curr Opin Neurol* 2006;19:392-400.
46. Blackburn-Munro G and Blackburn-Munro R. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001;13:1009-23.
47. Nestler E, Barrot M, DiLeone R, Eisch A, Gold S, and Monteggia L. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
48. Innis R. Part II: Methods of Clinical Neurobiological Research. In: *Neurobiology of Mental Illness*. Eds: Charney DS, Nestler EJ, Oxford University Press, New York, 2007.
49. Himmerich H, Zimmermann P, Ising M, Kloiber S, Lucae S, Kunzel H, Binder E, Holsboer F, and Uhr M. Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and leptin levels during antidepressant treatment. *Neuropsychobiology* 2007;55:28-35.
50. Tata D, Marciano V, and Anderson B. Synapse loss from chronically elevated glucocorticoids: relationship to neuropil volume and cell number in hippocampal area CA3. *J Comp Neurol* 2006;498:363-74.
51. Ji G and Neugebauer V. Differential effects of CRF1 and CRF2



- receptor antagonists on pain-related sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala. *J Neurophysiol* 2007;97:3893-904.
52. Ji G, Fu Y, Ruppert K, and Neugebauer V. Pain-related anxiety-like behavior requires CRF1 receptors in the amygdala. *Mol Pain* 2007;3:13.
53. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - Inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses* 2007;69:1169-78.
54. Raison C, Capuron L, and Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
55. Simon N, McNamara K, Chow C, Maser R, Papakostas G, Pollack M, Nierenberg A, Fava M, and Wong K-K. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(3):230-33.
56. Raison C, Capuron L, and Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
57. Humphreys D, Schlesinger L, Lopez M, and Araya V. Interleukin-6 production and deregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with major depressive disorders. *Endocrine* 2006;30:371-6.
58. Himmerich H, Binder E, Kunzel H, Schulz A, Lucae S, Uhr M, Pollmacher T, Holsboer F, and Ma Ising M. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biol Psychiatry* 2006;60:882-8.
59. Eller T, Vasar V, Shlik J, and Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:445-50.
60. Aubry J-M, Gervasoni N, Osiek C, Perret G, Rossier M, Bertschy G, and Bondolfi G. The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2007;41:290-4.
61. Summer G, Romero-Sandoval E, Bogen O, Dina O, S Khasar S, and Levine J. Proinflammatory cytokines mediating burn-injury pain. *Pain* 2008;1359:8-107.
62. Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraize S, Wei F, Dubner R, and Ren K. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain. *J Neurosci* 2007;27:6006-18.
63. Uceyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, and Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007;132:195-205.
64. Uceyler N, Rogausch J, Toyka K, and Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007;69: 42-9.
65. Fields H, Heinricher M, and Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:219-45.
66. Bymaster F, Lee T, Knadler M, Detke M, and Iyengar S: The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des* 2005;11:1475-93.
67. Stahl S and Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004;19 Suppl 1:S9-S13.



68. Aguado F, Carmona M, Pozas E, Aguilo A, Martinez-Guijarro F, Alcantara S, Borrell V, Yuste R, Ibanez C, and Soriano E BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K+/Cl- cotransporter KCC2. *Development* 130, 1267-80 (20 Ko3)
69. Johnson-Farley N, Patel, Kim D, and Cowen D Interaction of FGF-2 with IGF-1 and BDNF in stimulating Akt, ERK, and neuronal survival in hippocampal cultures. *Brain Res* 2007;1154,:40-9.
70. Lee J, Duan W, and Mattson M. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002;82:1367-75.
71. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, and Castren E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005;25:1089-94.
72. Danzer S, Crooks K, Lo D, and McNamara: Increased expression of brain-derived neurotrophic factor induces formation of basal dendrites and axonal branching in dentate granule cells in hippocampal explant cultures. *J Neurosci* 2002;22:9754-63.
73. Branchi I, Francia N, and Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins. *Behav Pharmacol* 2004;15, 353-62 .
74. Gorski J, Zeiler S, Tamowski S, and Jones K. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci* 2003;23.6856-65.
75. Kim H, Lee S-H, Sung-Soo Kim, Yoo J-H, and Kim C-J. The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:243-9.
76. Duman R and Monteggia L. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-27.
77. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen G, Jun-Feng Wang J.F, and Young T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-5.
78. Bueller J, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, and Zubieta J-K: BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2006;59:812-5.
79. Chen Z-Y, Jing D, Bath K, Ieraci A, Khan T, Siao C-J, Daniel Herrera, Miklos Toth, Chingwen Yang, Bruce McEwen, Barbara Hempstead, and Lee F. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006;314:140-3.
80. Duric V and McCarson K. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neuroscience* 2005;133:999-1006.
81. Li L, XianC, Zhong J-H, and Zhou X-F. Upregulation of brain-derived neurotrophic factor in the sensory pathway by selective motor nerve injury in adult rats. *Neurotox Res* 2006;9:269-83.
82. Hayashida K, Clayton B, Johnson K, and Eisenach J. Brain derived nerve growth factor induces spinal noradrenergic fiber sprouting and enhances clonidine analgesia following nerve injury in rats. *Pain* 2008;136:348-55.
83. Lu V, Ballanyi K, Colmers W, and Smith P. Neuron type-specific effects of brain-derived neurotrophic factor in rat superficial dorsal horn and their relevance to 'central sensitization'. *J*



Physiol 2007;584: 543-63.

84. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992 May;49(2):205-19.

85. Tyring S. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:5136-5142.

86. Rintala D, Holmes S, Courtade D, Fiess R, Tastard L, and Loubser P. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.

87. Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:499-511.

88. Jensen T, Backonja M-M, Hernandez S, Tesfaye S, Valensi P, and Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3: 108-19.

89. Ikawa M, Yamada K, and Ikeuchi S. Efficacy of amitriptyline for treatment of somatoform pain disorder in the orofacial region: A case series. *J Orofac Pain* 2006;20:234-40.

90. Tomkins G, Jackson J, O'Malley P, Balden E, and Santoro J. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111: 54-63.

91. Frese A, Husstedt I, Ringelstein B, and Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain* 2006;22:252-60.

92. Atkinson JH, Slater MA, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*. 1998;76: 287-296.

93. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH,

Smoller B, Dubner R. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain*. 1991 Apr;45(1):3-9; discussion 1-2.

94. Freynhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P, Stevens MF, Zacharowski K, Tolle T, and von Giesen H. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006;22:257-64.

95. Jose V, Bhansali A, Hota D, and Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007;24:377-83.

96. Rosenberg C, Lauritzen L, Brix J, Jorgensen J, Kofod P, and Bayer L. Citalopram versus amitriptyline in elderly depressed patients with or without mild cognitive dysfunction: a danish multicentre trial in general practice. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:63-73.

97. Caksen H, Akbayram S, Odabas D, Ozbek H, Erol M, Akgun C, Tuncer O, and Yilmaz C. Acute amitriptyline intoxication: an analysis of 44 children. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:107-10.

98. McKenzie M and McFarland B. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 513-23.

99. Chappell AS, Ossanna M.J, Seifert HL, Iyengar S, Skliarevski V, Chunhong Li L, Bennett RM, Collins H. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13 week, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 2009;146:253-260.

100. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; Apr;65(4):521-530.



101. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine 60mg, once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical Psychiatry* 2002 Apr 63 (4):308-315.
102. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2004;14:457-470.
103. Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detcke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006; 21:367-378.
104. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effect of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 45:17-28.
105. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:225-231.
106. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60mg once daily, for a major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:308-315.
107. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36:383-390.
108. Perahia D, Pritchett Y, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:311-317.
109. Russel IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker D, Chappel AS, Arnold LM. 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;136:432-444.
110. Kroenke K, Messina III N, Benattia I, Graepel J, Musgnung J. Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67, 72-80.
111. Ito M, Yoshida k, Kimura H, Ozaki N, Kurita K. Successful treatment of trigeminal neuralgia with milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 2007;30, 183-5.
112. Forssell H, tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain* 2004;18 , 131-7.
113. Arnold L, Lu Y, crofford L, Wohlreich M, Detcke M, Iyengar S, Goldstein D. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromilagia in patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50, 2974-84.
114. Arnold L, Rosen A, Pritchett Y, D'Souza D, Goldstein D, Iyengar S, Wernicke J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119,5-15 .
115. Gendreau M, Thorn M, Gendreau J, Kranzler J, Ribeiro S, gracely R, Williams D, Mease P, McLean S, Clauw D. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Reumatol* 2005;32, 1975-85.



116. Vitton O, Geandreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao S. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19 Suppl 1, S27-S35.
117. Clauw DJ. The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. *Med Hypotheses*. 1995 May;44(5):369-78. Review.
118. 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. *Lin Ther*. 2008 Nov;30(11):1988-2004.
119. Zijlstra TR, van de Laar MA. The lack of a placebo effect in a trial of fluoxetine in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*. 2002 Nov;113(7):614
120. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1561-5.
121. Moja L, Cusi C, Sterzi R, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane database of systematic reviews* 2005, Issue 3.
122. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressant for neuropathic pain (review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 1.
123. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers M, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology. Gut* 2006;55:1095-1103doi:10.1136/gut.2005.077503.
124. Attal N, Cruccu G, Baron R, Hannppaa M, Hansson P, Jensen T.S, Nurmikko T. EFNS guidelines on yhr pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *European Journal of Neurology* 2010.
125. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198-209.

