

R. Torta • C. Berra • P. Caldera

La doppia azione sui sintomi emotivi e fisici della depressione

Riassunto La depressione è una condizione patologica caratterizzata da un ampio spettro sintomatologico, che include sintomi affettivi, cognitivi, comportamentali e somatici. La presenza di sintomi fisici, che spesso rappresenta la prima manifestazione clinica della depressione, non soltanto è motivo di sofferenza per il paziente, ma comporta anche problemi nel corretto riconoscimento diagnostico. L'associazione di antidepressivi con diverso meccanismo di azione, o l'utilizzo di farmaci a doppia azione serotoninergica e noradrenergica, come gli inibitori del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI), sono scelte terapeutiche dimostrate più efficaci, rispetto all'uso di classi più selettive per un singolo sistema neurotrasmettitoriale, nel raggiungere un controllo sia dei sintomi psicologici che di quelli somatici, in particolare del dolore, ottenendo così tassi maggiori di remissione sintomatologica dall'episodio depressivo.

Parole chiave Depressione • SNRI • Duloxetine • Venlafaxina • Sintomi somatici • Dolore

R. Torta (✉)
S.C.D.U. Psiconcologia
Dipartimenti di Neuroscienze ed Oncologia, Università di Torino
C.so Bramante 88, I-10126 Torino, Italia
e-mail: riccardo.torta@unito.it

C. Berra • P. Caldera
S.C.D.U. Psiconcologia
A.S.O. San Giovanni Battista di Torino, Italia

La depressione è una condizione patologica caratterizzata da un ampio spettro sintomatologico, che include sintomi affettivi, come umore depresso, anedonia, irritabilità, sintomi cognitivi, come difficoltà di memoria e di concentrazione, sintomi comportamentali ed infine sintomi somatici, come astenia, *fatigue*, disturbi del sonno e dell'appetito, dolore, disfunzioni sessuali ed ormonali.

La presenza di sintomi fisici, che spesso rappresenta la prima manifestazione clinica della depressione, non soltanto è motivo di sofferenza per il paziente, ma comporta anche problemi nel corretto riconoscimento diagnostico. Kirmayer e colleghi [1] hanno osservato che, tra i pazienti in cui il disturbo depressivo maggiore o d'ansia si manifestava clinicamente con prevalenti sintomi somatici, è stata formulata una corretta diagnosi da parte dei medici di medicina generale soltanto nel 22% dei casi, rispetto al 77% ottenuto nella popolazione che presentava problemi psicosociali. In un ampio studio internazionale, Simon e colleghi [2] hanno evidenziato che circa il 69% dei 1146 pazienti depressi valutati si era presentato al proprio medico lamentando esclusivamente problemi fisici; molti di loro, solo se specificamente interrogati, hanno riconosciuto anche componenti psicologiche.

Analogamente a quanto accade in altre patologie croniche, nella depressione, la completa remissione della sintomatologia dell'episodio acuto rappresenta il punto cruciale per il successivo decorso della malattia: la presenza di sintomi residui, dopo un trattamento antidepressivo, comporta una serie di possibili complicanze, come la tendenza alla cronicizzazione, la compromissione del funzionamento e la presenza di intervalli più ravvicinati fra gli episodi depressivi, con ricadute a breve termine [3]. Il trattamento dei sintomi fisici o somatici, che permangono anche dopo la remissione dei sintomi psicologici, deve dunque essere considerato un importante obiettivo terapeutico.

Già nel passato sono state utilizzate strategie di associazione tra farmaci con meccanismo d'azione differen-

te, al fine ottenere una più completa risoluzione dei sintomi in pazienti parzialmente responsivi ad un pregresso trattamento antidepressivo. A questo riguardo, uno studio condotto agli inizi degli anni '90 da Nelson e coll. [4], ha dimostrato come il trattamento combinato di fluoxetina e desipramina fosse maggiormente efficace, nel controllo dei sintomi depressivi, rispetto all'impiego della sola desipramina. Analogamente, è stata osservata una maggiore efficacia degli antidepressivi triciclici a doppia azione serotoninergica e noradrenergica, come la clomipramina.

Dati più recenti, nella stessa direzione, sostengono che gli inibitori del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI), come venlafaxina e duloxetina, possano dimostrarsi più efficaci rispetto agli inibitori selettivi della serotonina (SSRI), con una tollerabilità paragonabile. In particolare, diversi studi hanno dimostrato come la venlafaxina sia in grado di ottenere, dopo otto settimane di trattamento, una maggiore percentuale di remissione dei sintomi rispetto a quella osservabile sia con gli SSRI che con il placebo [5, 6].

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra duloxetina a dosi di 40 mg/die e 80 mg/die rispetto a paroxetina (20 mg/die) e placebo, ha dimostrato, dopo 8 settimane di trattamento, la superiorità di entrambi i dosaggi di duloxetina nel miglioramento alla 17-item *Hamilton Depression Rating Scale* rispetto a placebo e a paroxetina ed una maggior efficacia per la dose più alta nel trattamento di altri parametri, incluso il dolore, con maggior probabilità di remissione rispetto alla paroxetina, rispettivamente di 57% con 80 mg/die di SNRI e 34% con l'SSRI [7].

Antidepressivi e dolore

Un affascinante ed importante ambito di applicazione della terapia con antidepressivi riguarda il trattamento di pazienti (depressi o non) con patologia algica. In seguito all'osservazione empirica della loro efficacia sui sintomi algici, gli antidepressivi triciclici sono stati introdotti, ormai da tempo, tra i trattamenti standard per diverse sindromi dolorose. Studi successivi hanno valutato l'efficacia di diverse classi di antidepressivi.

Per comprendere il razionale di utilizzo di tali molecole nei soggetti con sintomatologia dolorosa, è necessario ricordare come, nel dolore, esista una componente nocicettiva ed una percettiva, che modula la percezione cosciente a livello dei centri superiori corticali. In condizioni di ansia, ed ancora più di depressione, è quindi osservabile un incremento della percezione dello stimolo algico, verosimilmente sulla base della riduzione della soglia dolorifica a seguito della minore disponibilità sinaptica di serotonina e noradrenalina [8].

I farmaci antidepressivi possono esercitare un'azione antalgica incrementando il tono serotoninergico e noradrenergico a livello del mesencefalo, dell'amigdala e dell'*accumbens*, aree nelle quali tali neurotrasmettitori potenziano il sistema oppioide endogeno che agisce, come noto, in senso antidolorifico. Contestualmente, l'incremento di tali neurotrasmettitori, attraverso l'azione di potenziamento delle vie discendenti inibitorie, potenzia il *gate control* a livello spinale. Tale meccanismo, a livello dei neuroni del tratto spinotalamico, consegue al fatto che, sia la noradrenalina che la serotonina, con un'azione in parte diretta ed in parte indiretta (attraverso un potenziamento dell'effetto inibitorio delle encefaline), riducono o inibiscono la trasmissione del dolore.

Da quanto precedentemente enunciato risulta evidente come farmaci che possano contestualmente incrementare sia i circuiti serotoninergici che quelli noradrenergici rappresentino una classe di molecole estremamente interessante nel contesto del trattamento dei sintomi somatici dolorosi (*painfull physical symptoms*).

Una serie di studi recenti, sperimentali e clinici, ha confermato l'efficacia della venlafaxina e della duloxetina nel trattamento di vari tipi di dolore, incrementando la soglia dolorifica al pari degli antidepressivi triciclici, ma con collateralità notevolmente minori e senza interazioni farmacocinetiche legate al citocromo P450 [9].

In particolare, in alcuni studi randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo, la duloxetina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dei sintomi fisici dolorosi associati a depressione, indipendentemente dall'effetto antidepressivo. In linea con i risultati ottenuti nei pazienti depressi, sono emerse diverse evidenze che i farmaci a doppia azione serotoninergica e noradrenergica siano efficaci nel trattamento della patologia algica non associata a disturbi dell'umore. In modelli animali di dolore cronico e neuropatico, è stato dimostrato che la duloxetina riduce significativamente la risposta comportamentale agli stimoli meccanici [10]. Risultati analoghi sono stati riprodotti anche nell'uomo: in uno studio multicentrico su 457 pazienti diabetici con dolore neuropatico senza sintomi depressivi o d'ansia, dosaggi di 60 mg/die e 120 mg/die di duloxetina hanno dimostrato un'efficacia simile, superiore rispetto a placebo, nel controllo della sintomatologia algica. Tuttavia, nella popolazione trattata con 60 mg/die di duloxetina si è osservata una minor incidenza di effetti collaterali rispetto al dosaggio più elevato, che risulta comunque ben tollerato [11].

Alla luce di queste nuove conoscenze, sembra indispensabile l'introduzione degli antidepressivi nell'armamentario terapeutico antalgico, sin dai primi livelli di trattamento: compito facilitato dalle nuove classi di molecole, soprattutto quelle a doppia azione, che sposano l'efficacia terapeutica dell'ampio spettro a quella di una buona tollerabilità. Rimangono, tuttavia, indispensa-

bili ulteriori studi controllati, in grado di studiare le sinergie (e le possibili interferenze) fra gli antidepressivi e gli analgesici, valutandone sia gli aspetti farmacodinamici che quelli farmacocinetici.

Una più ampia diffusione degli antidepressivi nell'ambito della terapia analgica comporterà una presa in carico del paziente più completa, capace di rispondere alle esigenze emozionali, unita agli effetti intrinseci sul dolore.

Bibliografia

1. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ (1993) Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 150:734–741
2. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J (1999) An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 341:1329–1335
3. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE (2002) Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders and nonresponders. *Am J Geriatr Psychiatry* 9:423–428
4. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI (1991) A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 48:303–307
5. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL (2002). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178:234–241
6. Nemeroff CN, Entsuah R, Willard LB et al (2003) Comprehensive pooled analysis of remission data: venlafaxine vs SSRIs. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 17–22, San Francisco, California
7. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA (2004) Duloxetine in the Treatment of Depression A Double-Blind Placebo-Controlled Comparison With Paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 24:389–399
8. Torta R, Lacerenza M (eds) *Depressione e dolore*. Utet Periodici, Torino
9. Lynch ME (2002) Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 26:30–36
10. Iyengar S, Lee DH, Simmons RMA (2001) Duloxetine, a potent and selective dual serotonin-norepinephrine uptake inhibitor, reverses mechanical allodynia behavior in rat models of neuropathic pain. *J Pain* 2:38
11. Goldstein DJ, Lu Y., Detke MJ, Lee TC, Iyengar S (2005) Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116:109–118