



Associazione Italiana
per lo Studio del Sistema
NeuroVegetativo



REGIONE DEL VENETO
ULSS3
SERENISSIMA

Corso di aggiornamento AINV 2024

**La disautonomia nella pratica clinica:
diagnosi e strategie terapeutiche**

Treia (MC) 4 ottobre 2024

Aula Didattica Multimediale
Comune di Treia

**Il dolore e la depressione:
Approcci terapeutici
R. Di Leo**

Definizione di dolore

“an unpleasant sensory and emotional experience
associated with actual or potential tissue damage, or
described in terms of such damage”

IASP International Association for the study of Pain, 1986

Definizione di depressione DSM V

- A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.
- Note:** Do not include symptoms that are clearly attributable to another medical condition.
1. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). (**Note:** In children and adolescents, can be irritable mood.)
 2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation).
 3. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. (**Note:** In children, consider failure to make expected weight gain.)
 4. Insomnia or hypersomnia nearly every day.
 5. Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).
 6. Fatigue or loss of energy nearly every day.
 7. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).
 8. Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others).
 9. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.
- B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
- C. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance or to another medical condition.

Some individuals emphasize somatic complaints (bodily aches and pains) rather than reporting feelings of sadness.

Più del 50% dei pazienti depressi lamenta solo disturbi somatici e il 60% dei casi i disturbi somatici sono collegati a dolore.

Depression-pain syndrome

Depression-pain dyad

- Depressione e dolore spesso coesistono
- Si accentuano reciprocamente
- Condividono network neuronali
- Coinvolgono gli stessi neurotrasmettitori
- Rispondono a terapie simili

Prevalenza del dolore nei pazienti affetti da depressione

Source	No. of Patients	Study Setting	Pain Type	Patients With Pain, %
Bair et al ²¹	573	Primary care	Multiple pain sites	69
Delaplane et al ²²	29	Psychiatric inpatients	Multiple pain sites	51
Diamond ²³	432	Neurology clinic	Headache	85
Hollifield et al ²⁴	29	Outpatient clinic	"Pain" complaints	59
Lindsay and Wyckoff ²⁵	196	Private practice	Chronic pain >3 mo	59
Mathew et al ²⁶	51	Research institution	Physical symptoms	77 (Headache), 37 (chest pain)
Merskey and Spear ²⁷	85	Psychiatric patients	Pain sites	56
Pelz et al ²⁷	22	Psychiatric patients	Multiple pain sites	41
Singh ²⁸	150	Depressed outpatients	"Physical complaints"	65
Vaeroy and Merskey ²⁹	28	General practice	Pain problem	43
von Knorring ³⁰	40	Psychiatric inpatients	"All types"	60
von Knorring et al ³¹	161	Psychiatric inpatients	"Aches and pain"	57
Ward et al ³²	16	Respondents to newspaper advertisement	Multiple pain sites	100
Watts ³³	100	Psychiatric patients	Variety	15

- Sintomi di dolore nei pazienti depressi: 15-100% (prevalenza media 65%)
- Studio di corte longitudinale. Sintomi depressivi sono predittivi di futuri episodi di dolore lombo-sacrale, cervicalgia, sintomi muscoloscheletrici.

Prevalenza della depressione maggiore nei pazienti che riferiscono dolore (42 studi)

- Prevalenza media:
 - Nei centri per il dolore: 52%
 - In ambito psichiatrico: 38%
 - In ambiente ortopedico e reumatologico 56% (escludendo gli studi fatti esclusivamente su pazienti fibromialgici o con artrite reumatoide)
 - In ambito odontoiatrico o di cura delle algie facciali: 85%
 - In ambito di Medicina Generale e negli studi di popolazione: 27%

Dolore e depressione

Basi anatomo-fisiologiche comuni

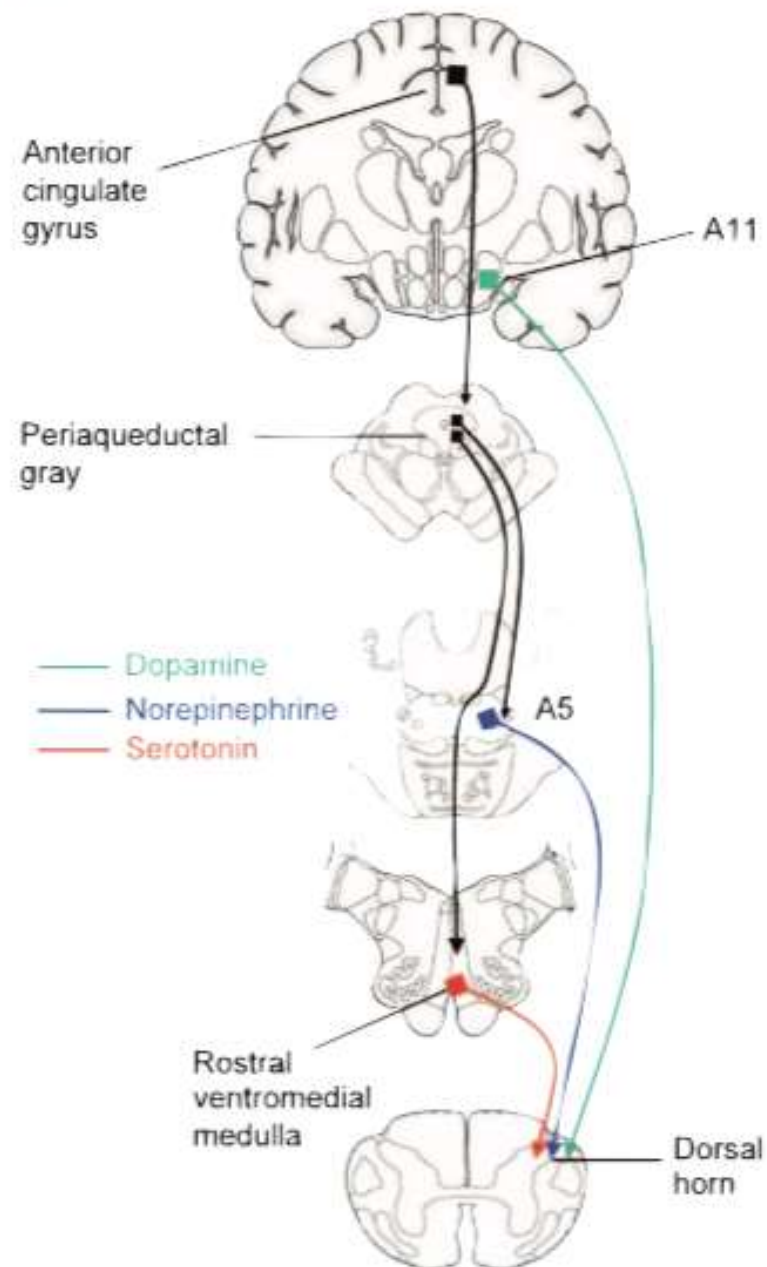
Descending monoaminergic pain modulation The central pain modulatory network

Molte aree distribuite nel nevrasso esercitano una modulazione top down del dolore che dipende dal tipo di dolore e dallo stato comportamentale dell'individuo.

Le aree coinvolte esercitano un'influenza bidirezionale e possono inibire o facilitare la trasmissione dello stimolo doloroso a livello delle corna posteriori.

Questa modulazione è mediata da vie monoaminergiche discendenti che utilizzano:
serotonina, noradrenalina, dopamina.

Figure 1 Sources of monoaminergic inputs to the dorsal horn



Identification of Pain and Depression circuitry based on human Imaging studies

Depression

- Prefrontal cortex
- Anterior cingulate cortex
- Hippocampus
- Amigdala
- Nucleus accumbens

Affective component of chronic pain

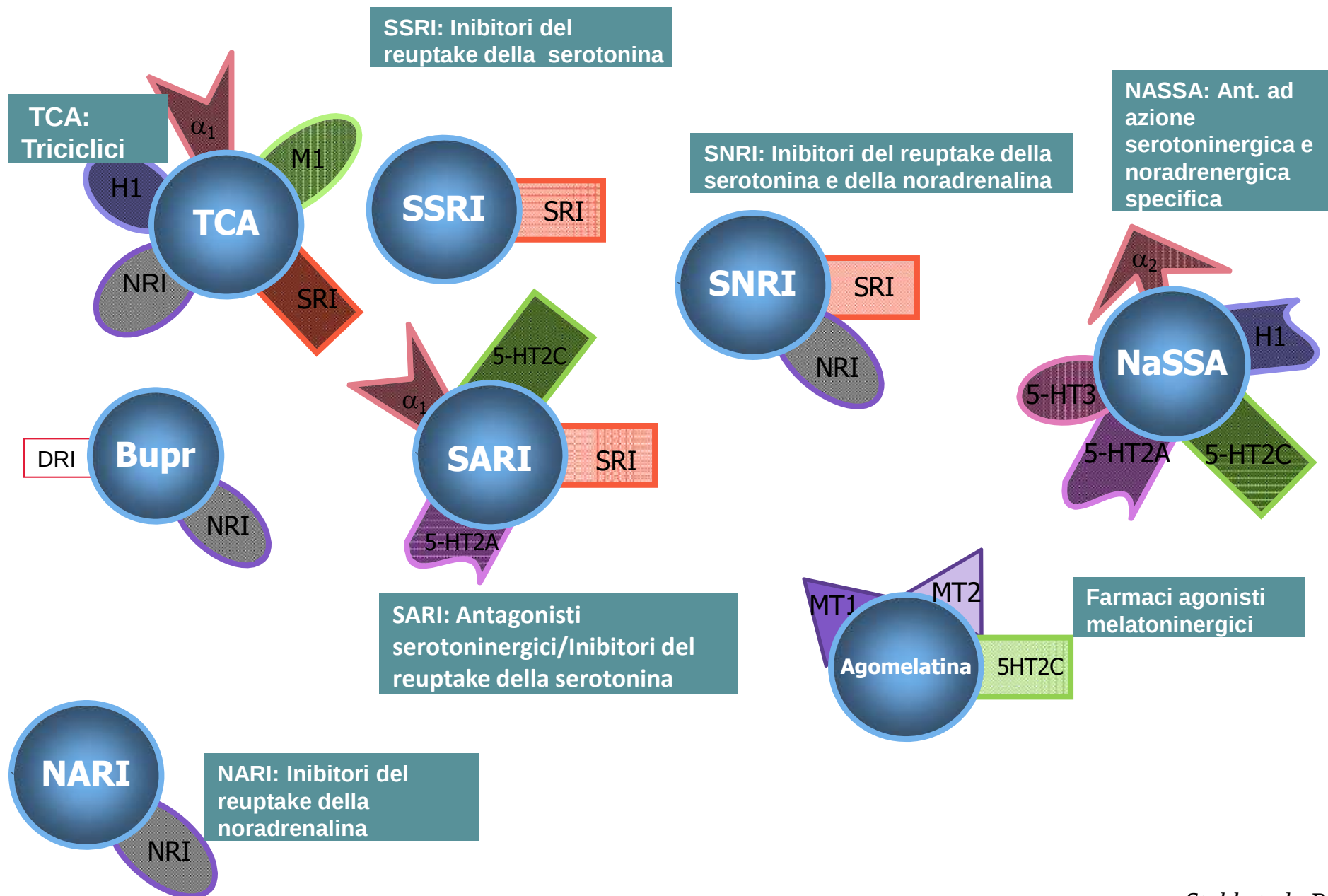
- Insular cortex
- Prefrontal cortex
- Anterior cingulate cortex
- Thalamus
- Nucleus accumbens

L'effetto dei farmaci antidepressivi sul dolore

- L'inibizione del reuptake delle monoamine aumenta l'attività delle vie discendenti di controllo del dolore
- Gli antidepressivi hanno un effetto sul dolore indipendente dall'effetto sulla depressione. I dosaggi necessari per ottenere un effetto analgesico sono spesso inferiori.
- L'effetto antidolorifico compare prima dell'effetto antidepressivo

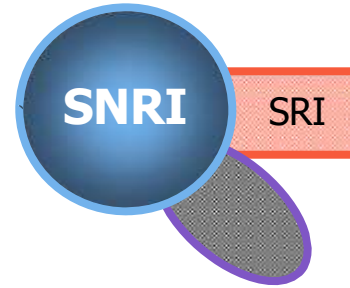
Strategie terapeutiche

- Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs). NNT 2-5
 - Duloxetina
 - Venlafaxina
 - Milnacipram
- Antidepressivi triciclici
 - Amitriptilina
 - Nortriptilina
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)
- Bupropione



SNRI

SNRI: Inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina

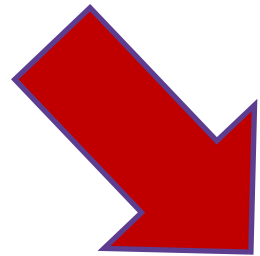


Venlafaxina

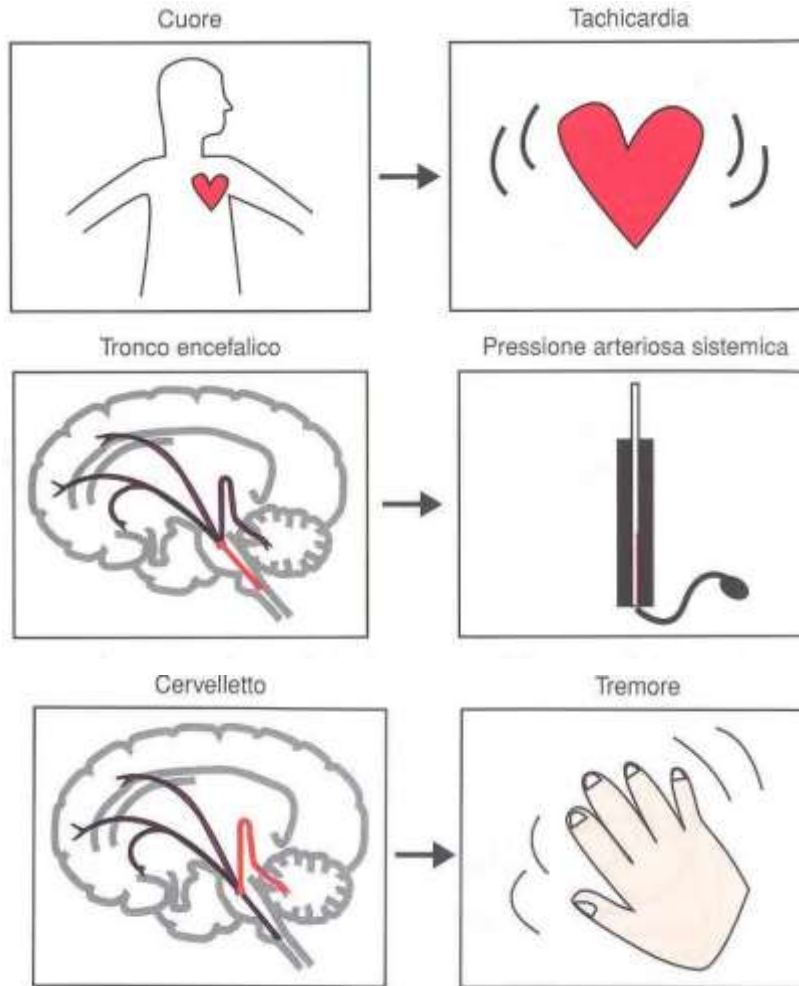
a basse dosi (<100 mg/die)
inibisce il reuptake della
serotonina
a dosi fra 100 e 375 mg/die
aumenta l'inibizione del
reuptake della noradrenalina

Duloxetina

Effetti collaterali associati ad un aumento dei livelli di noradrenalina periferici



Effetti periferici
potenzialmente
svantaggiosi



L'innervazione noradrenergica del cuore tramite i neuroni simpatici che originano dal midollo spinale regola le funzioni cardiovascolari, compresa la frequenza cardiaca,

La NE dei centri cardiovascolari nel tronco encefalico controlla la pressione arteriosa sistemica

Le proiezioni noradrenergiche del locus coeruleus al cervelletto possono mediare i movimenti motori, in particolare il tremore

Duloxetina (60-120 mg)

Autore	Studio	patologia	terapia	Efficacia vs placebo
Wang Zy et al (2018)	Metanalisi 3 RCT 1011 pazienti	Dolore osteoarticolare	60-120 mg/die	Significativamente superiore
Lunn MP et al (2009)	Revisione sistematica 3 RCT	Dolore neuropatico diabetico	60 o 120 mg/die	Moderata
Avan R et al (2018)	RCT	Neuropatia sensitiva da Taxani	30 mg/die 1 sett. 60 mg/die 6 sett.	Moderata
Alev L et al (2017)	RCT	Chronic low back pain	60 mg/die per 12-14 settimane	Moderata
Enomoto H et al(2017)	RCT	Chronic low back pain	60 mg/die per 13 settimane	Miglioramento significativo
Welsch P et al (2018)	Cochrane Syst Review	Fibromialgia	60/120 mg/die	Scarsa
Lunn MP et al (2014)	Cochrane Syst review	Fibromialgia	60-120 mg/die	Scarsa
YaDeau et al (2016)	RCT	Dolore post artroplastica ginocchio	60 mg per 14 giorni	Nulla

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2014 Jan 3;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.

Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia.

[Lunn MP](#)¹, [Hughes RA](#), [Wiffen PJ](#).

8 studi

2828 pazienti

Evidenza adeguata e di qualità moderata dagli 8 studi eseguiti (2828 pazienti) che una dose di 60 o 120 mg/die ha una efficacia significativamente superiore al placebo nella terapia del dolore associato a neuropatia diabetica

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2018 Feb 28;2:CD010292. doi: 10.1002/14651858.CD010292.pub2.

Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia.

[Welsch P](#)¹, [Üçeyler N](#), [Klose P](#), [Walitt B](#), [Häuser W](#).

Duloxetina, milnacipran, desvenlafaxina

Evidenza di qualità bassa o molto bassa. Non efficacia significativa nella riduzione del dolore del 50 o più%
Efficacia significativa per riduzione del 30% e impressione globale di beneficio per il pazienti.
Tuttavia una minoranza di pazienti con fibromialgia può avere un sostanziale miglioramento dei sintomi senza effetti collaterale clinicamente rilevanti.

UNICO IN COMMERCIO IN ITALIA: DULOXETINA

18 studi

7903 pazienti

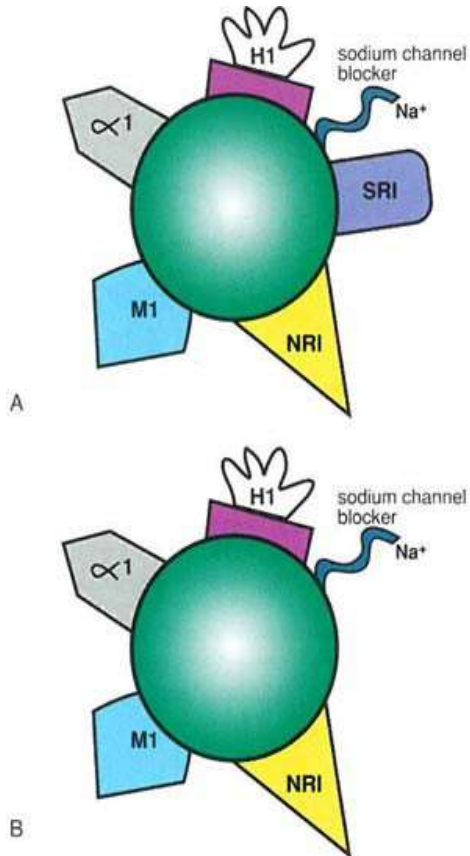
Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review

Alyer R et al, 2017

- 13 studi dei quali 11 RCT con livello II di evidenza
- Globalmente efficacia superiore rispetto al placebo
- Non vi sono evidenze conclusive sulla superiorità dei 150 mg rispetto ai 75 mg
- 4 studi di comparazione fra venlafaxina, imipramina, gabapentin e pregabalin concludono per un'efficacia significativamente superiore al placebo in assenza di differenze fra i diversi farmaci
- Uno studio di comparazione con la carbamazepina mostra una superiorità della venlafaxina

Antidepressivi triciclici

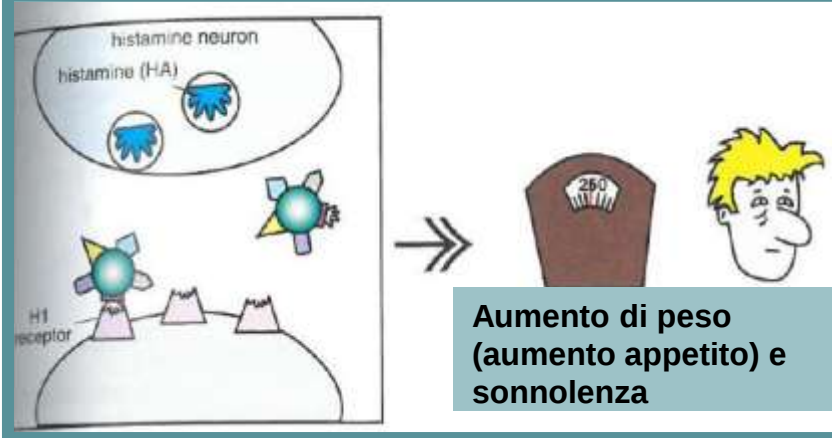
- Blocco del reuptake della serotonina e della noradrenalina
- Effetto antagonista sui recettori alfa, NMDA, dell'istamina, muscarinici.
- Inibitori dei canali del sodio e del calcio



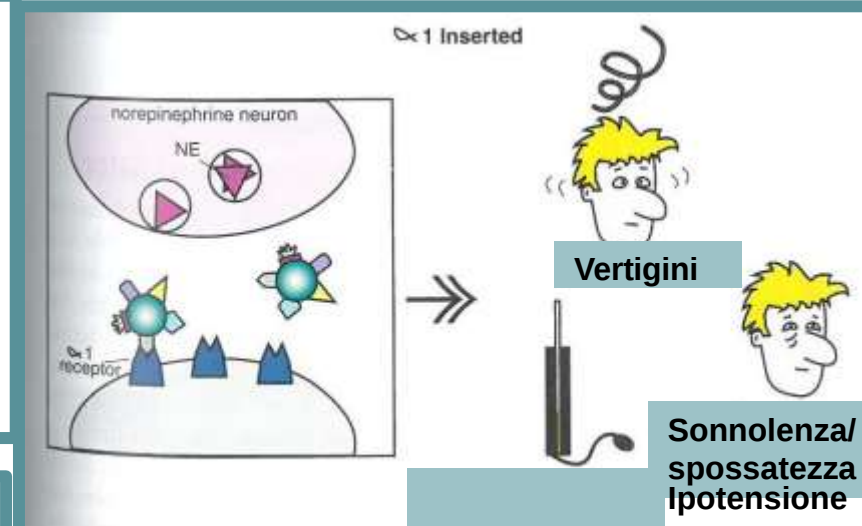
Utilizzati per il dolore neuropatico: amitriptilina e nortriptilina

Farmaci triciclici

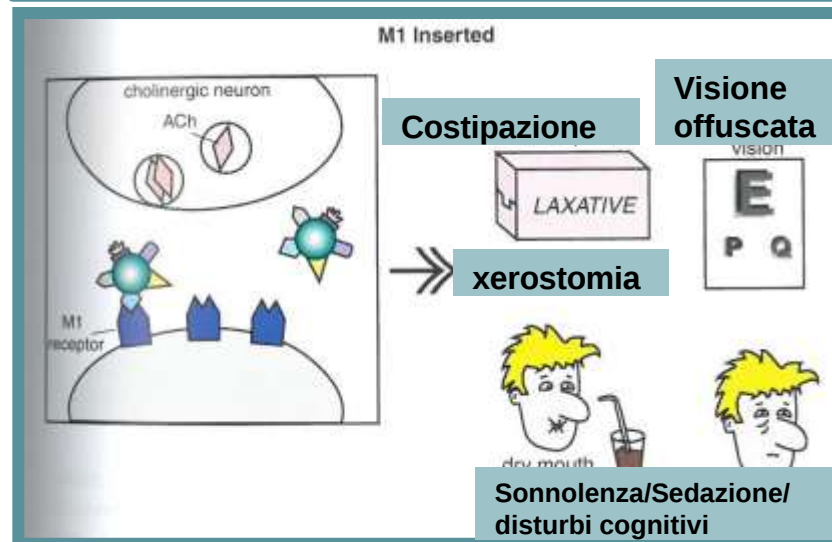
Effetti anti-istaminergici



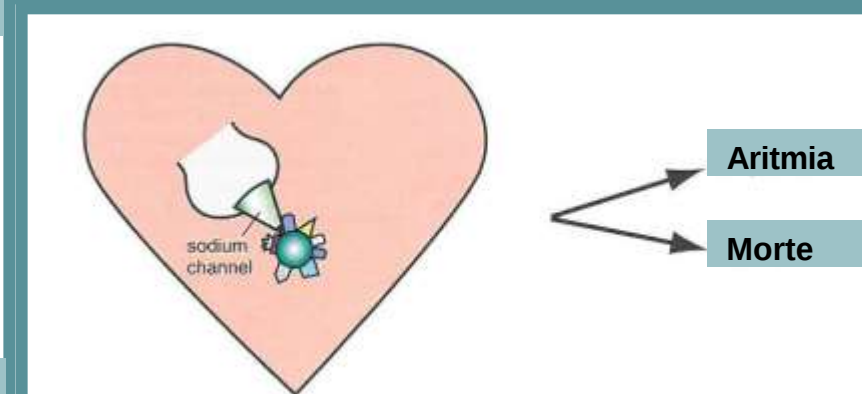
Effetti anti-alfa1adrenergici



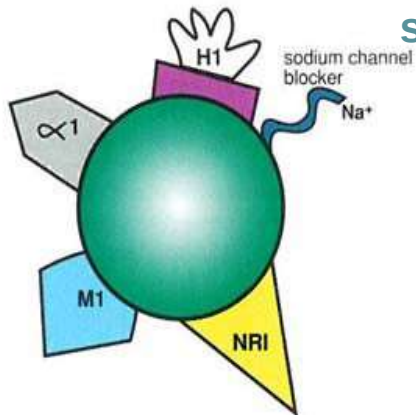
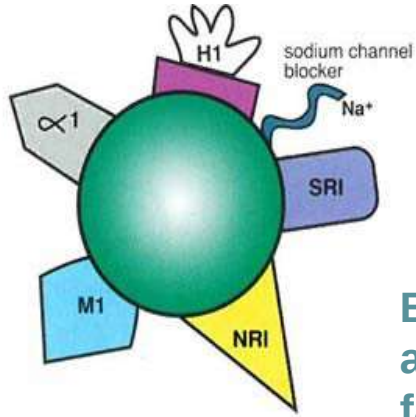
Effetti anticolinergici



Effetti blocco canali sodio cardiaci



Effetti collaterali x
azioni
farmacodinamiche
secondarie



Amitriptyline for neuropathic pain in adults (Review)

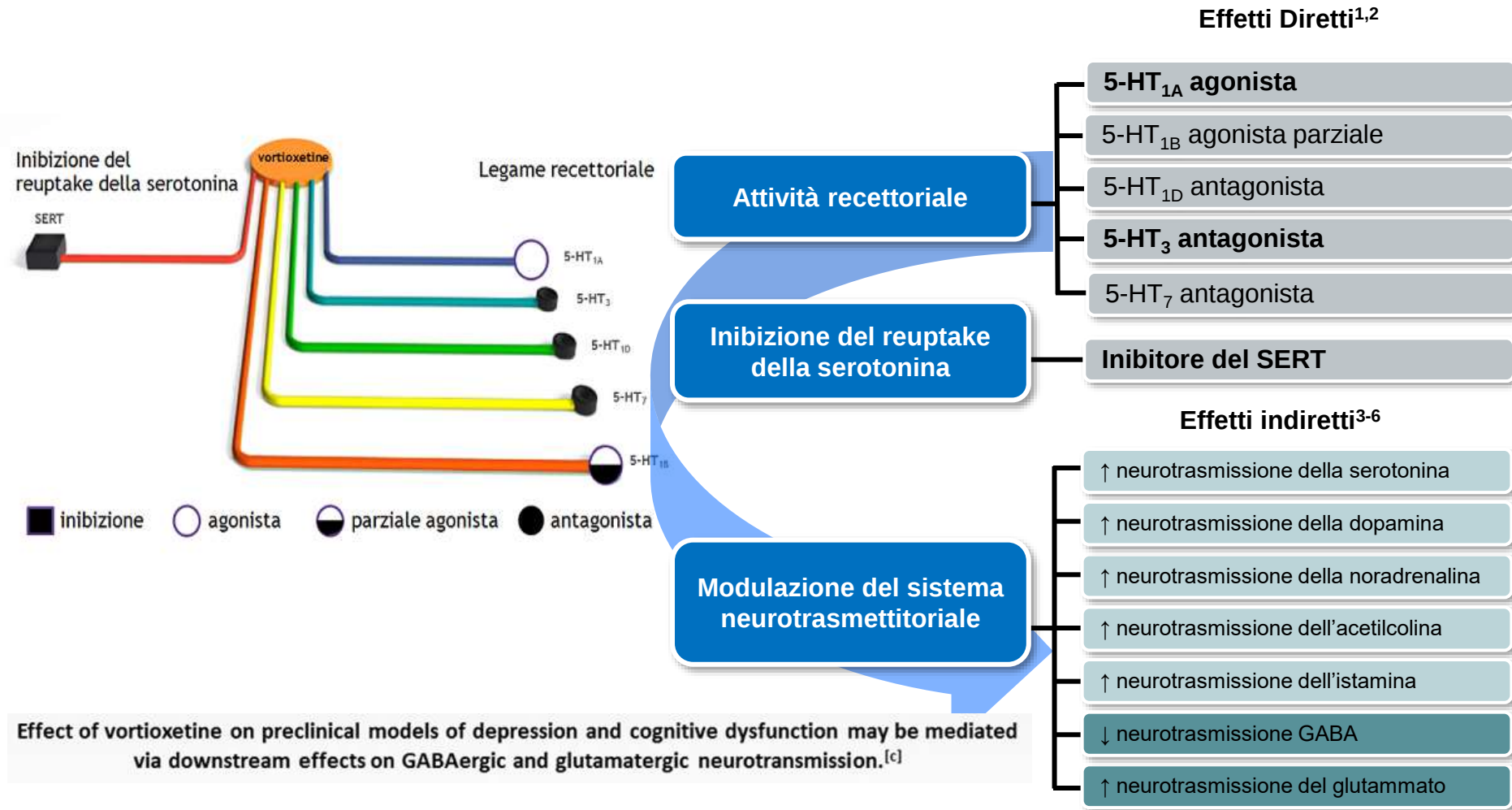
Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ

We included 15 studies from the earlier review and two new studies (17 studies, 1342 participants) in seven neuropathic pain conditions. Eight cross-over studies with 302 participants had a median of 36 participants, and nine parallel group studies with 1040 participants had a median of 84 participants. Study quality was modest, though most studies were at high risk of bias due to small size.

Authors' conclusions

Amitriptyline has been a first-line treatment for neuropathic pain for many years. The fact that there is no supportive unbiased evidence for a beneficial effect is disappointing, but has to be balanced against decades of successful treatment in many people with neuropathic pain. There is no good evidence of a lack of effect; rather our concern should be of overestimation of treatment effect. Amitriptyline should continue to be used as part of the treatment of neuropathic pain, but only a minority of people will achieve satisfactory pain relief. Limited information suggests that failure with one antidepressant does not mean failure with all.

Vortioxetina: azioni DIRETTE ed INDIRETTE



^aIn the forebrain; the precise contribution of the individual targets to the observed pharmacodynamic profile remains unclear and caution should be applied when extrapolating animal data directly to man
GABA=gamma-aminobutyric acid; 5-HT=serotonin; SERT=serotonin transporter

1. Bang-Andersen et al. J Med Chem 2011;54:3206–3221;
2. Westrich et al. Poster at IFMAD 2012;
3. Mørk et al. Poster at ECNP 2011; 4. Mørk et al. Poster at SOBP 2011;
5. Pehrson et al. Poster at ECNP 2013; 6. Mørk et al. Poster at APA 2013

[Mol Pain](#). 2018 Jan-Dec;14:1744806918808987. doi: 10.1177/1744806918808987. Epub 2018 Oct 5.

Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain.

[Zuena AR](#)¹, [Maftai D](#)¹, [Alemà GS](#)¹, [Dal Moro F](#)¹, [Lattanzi R](#)¹, [Casolini P](#)¹, [Nicoletti F](#)^{1,2}.

- Viene confrontata l'efficacia di vortioxetina, venlafaxina e fluoxetina
- Vortioxetina e venlafaxina mostrano un'efficacia significativa e sovrapponibile
- La fluoxetina è inefficace.

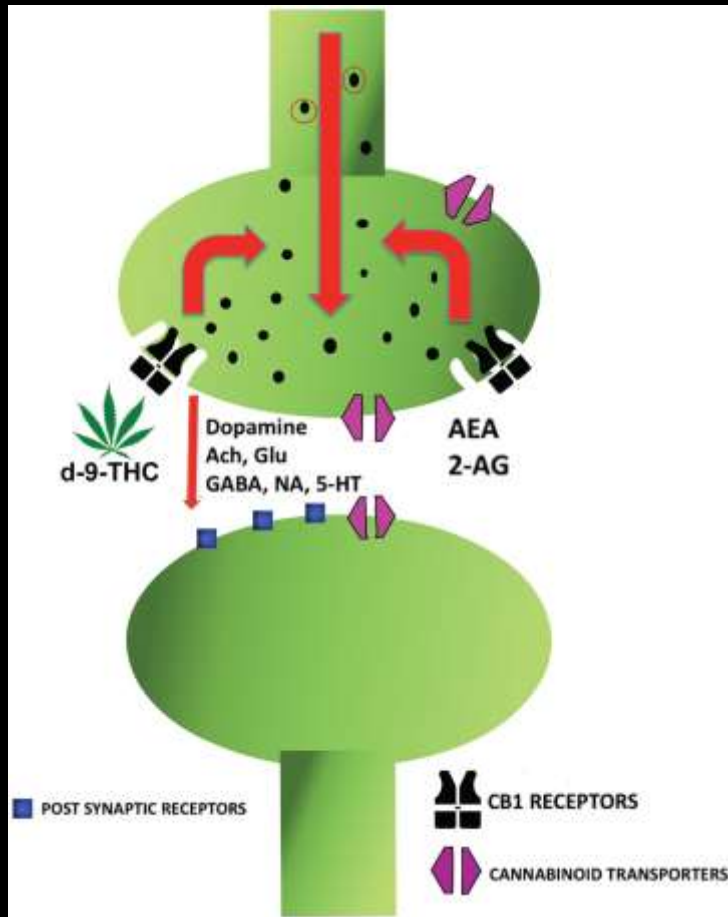
«Endocannabinoid system: role in depression, reward and pain control»

- Il sistema endocannabinoide è distribuito in numerose aree del SNC a livello spinale e supraspinale e regola numerose attività neurofisiologiche fra le quali la regolazione di processi affettivi e nocicettivi.
- Studi clinici hanno dimostrato alterazioni del sistema endocannabinoide nel dolore cronico e in pazienti psichiatrici
- Sono stati evidenziati alcuni polimorfismi genetici dei recettori CB1 e CB2 associati alla depressione maggiore e ai disturbi bipolari. E' stato individuato un polimorfismo di un singolo nucleotide del recettore CB1 in pazienti resistenti alle terapie farmacologiche.
- Riscontrati alti livelli plasmatici di componenti del sistema endocannabinoide (aumento livelli 2-AG, mRNA di CB1 e CB2) in pazienti con dolori osteoarticolari con correlazione positiva fra livelli di 2-AG, dolore e depressione.

RECETTORI CANNABINOIDI

- Recettori CB1 presenti in molte strutture del SNC espressi nella maggior parte delle terminazioni presinaptiche di neuroni Gabaergici e Glutammatergici; sono presenti in: *Cervelletto e gangli della base* (sede del controllo dell'attività motoria), *Corteccia prefrontale* (area essenziale nei fenomeni percettivi), *Sistema limbico* (coinvolto nell'apprendimento e nella memoria), *Sistema dopaminergico* (striato ventromediale e nucleo accumbens) nel SNC e in quasi tutti gli organi.
- Recettori CB2 presenti prevalentemente nelle cellule del sistema immunitario (monociti, macrofagi, cell B e T) di milza, tonsille, timo, tratto gastrointestinale; sono responsabili del rilascio delle citochine durante l'infiammazione.

Devane WA 1988; Mastsuda L 1992; Munro S 1993; Atakan Z 2012 .



Endocannabinoids such as AEA and 2-AG are released after the action potential is generated in the post-synaptic neuron and act on PRE-SYNAPTIC receptors (mainly CB₁R), inhibiting the neurotransmitter (5-HT, DA, NA, Ach, Glu and GABA) release.

AEA and 2-AG are re-uptaken by the EAE transporter on the pre-synaptic membrane and degraded by the fatty-acid amine hydrolase.

Pertwee R. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1360-1381

CANNABINOIDI

I cannabinoidi sono un gruppo di diversi composti chimici che agiscono su specifici recettori.

In base alla loro origine sono classificati in :

- ***endocannabinoidi*** (composti endogeni): ANANDAMIDE (AEA) (Agonista parziale) e 2-ARACHIDONIL GLICEROLO (2-AG) (agonista completo)
- ***cannabinoidi sintetici*** (fabbricati artificialmente)
- ***fitocannabinoidi*** (si trovano nella cannabis ed in altre piante).

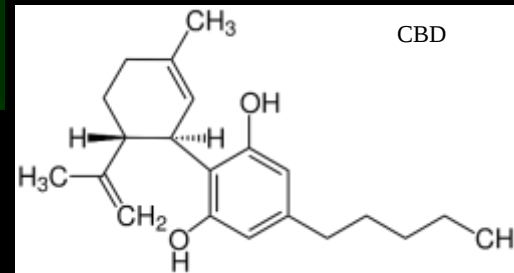
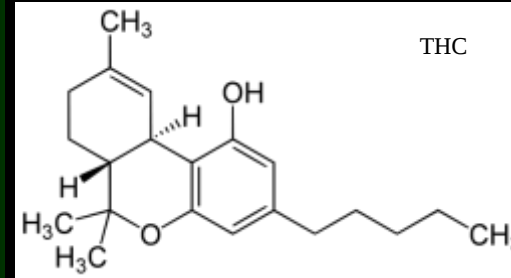
FAMIGLIA DELLE CANNABACEAE: CANNABIS



2 Specie di Cannabis:

Cannabis Sativa var. indica

Cannabis Sativa var. sativa



Sono presenti più di 600 composti tra i quali:
i cannabinoidi, terpeni, alcaloidi, flavonoidi ecc.

Ci sono almeno **113 cannabinoidi** diversi isolati dalla cannabis, con effetti diversi.

Il cannabinoide più noto è il **fitocannabinoide tetraidrocannabinolo (THC)**, il composto psicoattivo primario della cannabis, ricavato dalle fluorescenze femminili.

Il **cannabidiolo (CBD)** è un altro componente principale della pianta, che non sembra avere effetti psicotropi.

Pacher P. Pharmacological Reviews 2006.
Aizpurua-Olaizola O. Journal of Natural Products 2016.
Lambert DM, Journal of Medicinal Chemistry. 48 .
Pertwee, Roger, ed. (2005). Springer-Verlag. .
Bulletin on Narcotics – 1962 Issue 3 – 004. UNODC . Retrieved 2014-01-15.

COSA USIAMO IN ITALIA

SATIVEX
Unica indicazione: SM



	CONTENUTO NELL'INFIORESCENZA			
VARIETÀ	THC	CBD	PROFILO TERPENICO	PROVENIENZA
© Farmagalenica				
BEDROCAN®	≅ 22 * %	< 1 %	SATIVA	OLANDA
BEDROBINOL®	≅ 12 %	< 1 %	SATIVA	OLANDA
BEDIOL®	≅ 6,5 %	≅ 8 %	SATIVA	OLANDA
BEDICA®	≅ 14 %	< 1 %	INDICA	OLANDA
BEDROLITE®	< 1%	≅ 9 %	SATIVA	OLANDA
FM1	13-20%	< 1 %	SATIVA	ITALIA
FM2	5-8%	7,5-12%	SATIVA	ITALIA
PEDANIOS 22/1	≅ 22 %	< 1 %	SATIVA	CANADA
PEDANIOS 8/8	≅ 8 %	≅ 8 %	INDICA	CANADA
PEDANIOS 1/9	< 1 %	≅ 9 %	IBRIDO	CANADA

REVIEW

Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression

Flavia R. Carreno^{1,2} · Alan Frazer^{1,2,3}

[Current Pain and Headache Reports](#)

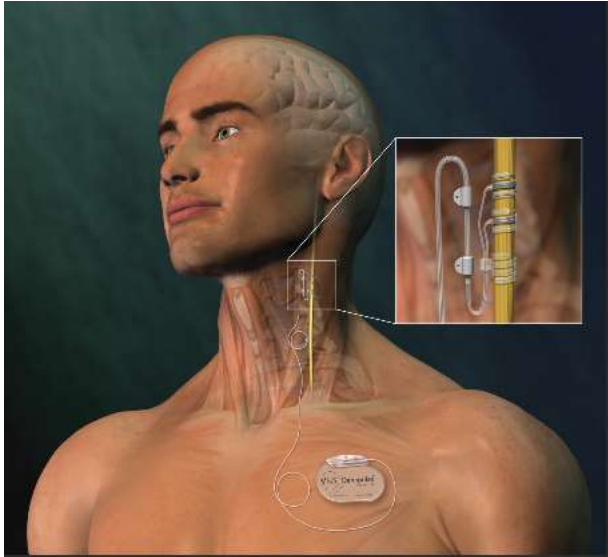
December 2015, 19:54 | [Cite as](#)

Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management

Authors

[Authors and affiliations](#)

Krishnan Chakravarthy, Hira Chaudhry, Kayode Williams, Paul J. Christo 



2019 - Prospettive future

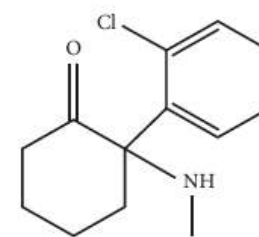
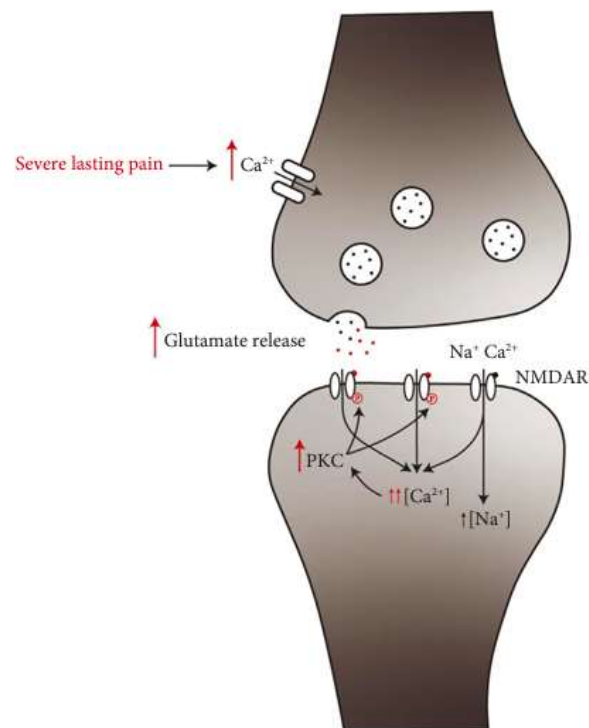
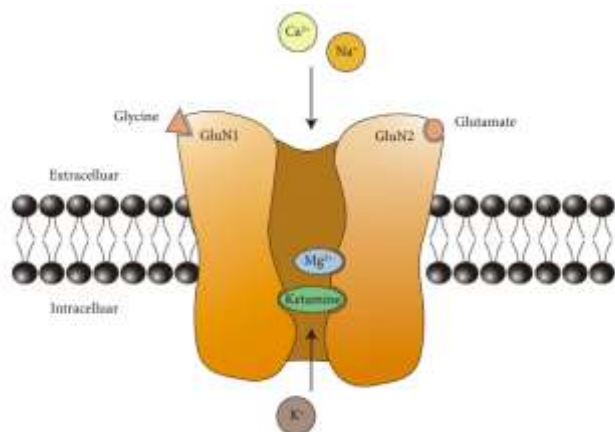
- Neuromodulazione
 - Potenziali target: Corteccia prefrontale dorsolaterale, nucleo accumbens
- Sviluppo di farmaci che agiscano su altri recettori coinvolti in entrambe le patologie
 - AMPAkinases. Agiscono sui recettori AMPA e attivano la via glutammatergica importante nella regolazione della funzione di PAG, RVM e NAc
 - HDAC inhibitors per il controllo trascrizionale e translazionale delle sinapsi e dell'eccitabilità neuronale

Review Article

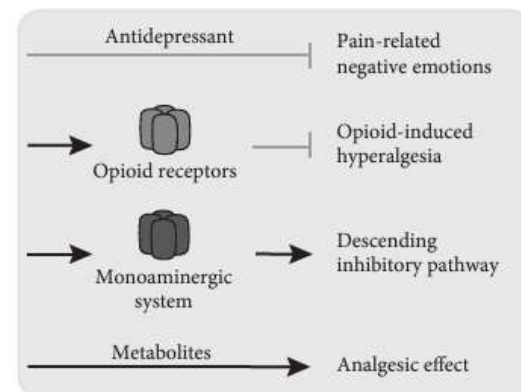
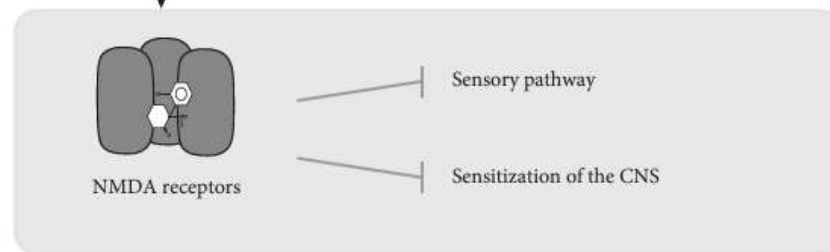
Application of Ketamine in Pain Management and the Underlying Mechanism

Unlike many other intravenous anesthetics, ketamine can maintain the heart rate and cardiac output and increase the blood pressure via sympathetic stimulation [13]. Ketamine can stimulate noradrenergic neurons to release norepinephrine, dopamine, and serotonin and inhibit neuronal catecholamine uptake [14]. In addition to the cardiovascular effects, ketamine provides bronchodilation and preserves protective pharyngeal and laryngeal reflexes without depressing respiration [13]. Its good safety profile makes it particularly suitable for anesthesia and sedation in areas with limited medical equipment.

It is worth noting that the use of ketamine has been associated with the potential risk of liver and kidney function impairment. Research has shown that chronic use of ketamine can cause liver and kidney damage by inducing oxidative stress and inflammation, leading to tissue injury and dysfunction. Long-term use of ketamine has been shown to cause significant damage in liver, including fatty degeneration of liver cells, fibrosis, and increase in transaminase, and in kidney, including hydropic degeneration of the kidney tubules and atresia of glomeruli [51]. Also, the risk of ketamine-induced liver injury increases when the infusion is prolonged and/or repeated over a short period of time [52]. Moreover, even a single injection of ketamine can induce focal inflammatory cell infiltration in the livers of rats, although no changes are found in the kidneys [53]. Additionally, prolonged use of ketamine may result in ulcerative cystitis, characterized by symptoms such as increased urinary frequency, urgency, difficulty urinating, urge incontinence, and painful hematuria [4]. Therefore, caution



Ketamine

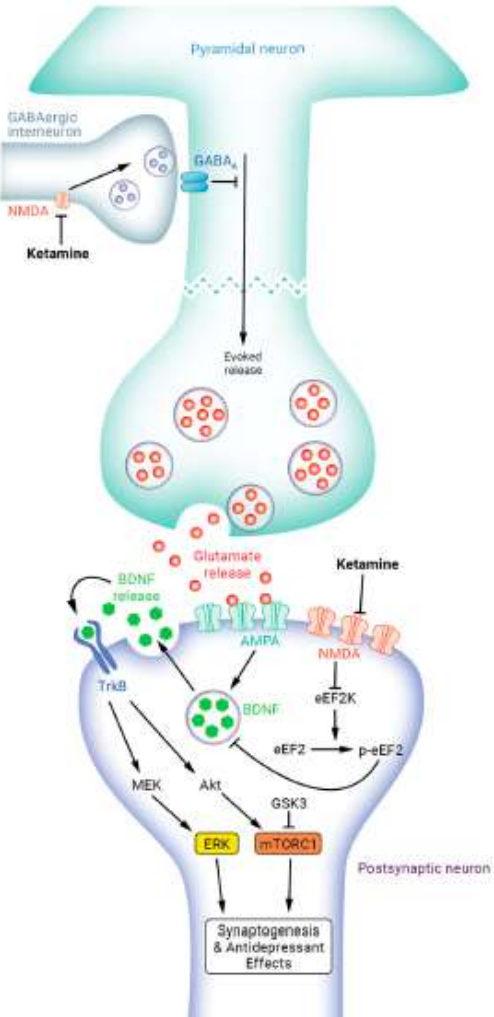


REVIEW ARTICLE

Ketamine for depression

Luke A. Jelen^{a,b}  and James M. Stone^{a,b} 

^aCentre for Affective Disorders, Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom; ^bSouth London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, United Kingdom



Controindicazioni

Spravato è controindicato nei pazienti:

- in cui l'aumento della pressione arteriosa o della pressione intracranica rappresenta un grave rischio (cfr. *Avvertenze e misure precauzionali – Effetto sulla pressione arteriosa*):
 - con patologia aneurismatica nota (incluse arterie cerebrali, aorta toracica o addominale o arterie periferiche)
 - con anamnesi nota di emorragie intracerebrali
 - con episodio recente (nelle 6 settimane precedenti) di evento cardiovascolare, incluso infarto del miocardio (IM)
- con ipersensibilità nota a esketamina, ketamina o a una delle sostanze ausiliarie.

Fase di induzione	Fase di mantenimento
Settimane 1-4: (due sedute di trattamento alla settimana): Dose iniziale il giorno 1*: 56 mg Dosi successive: 56 mg o 84 mg Il beneficio terapeutico deve essere valutato alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	Settimane 5-8: 56 mg o 84 mg una volta alla settimana Dalla settimana 9: 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane o una volta alla settimana** La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata a intervalli regolari.

* Per i pazienti di età ≥65 anni la dose iniziale raccomandata per il giorno 1 è di 28 mg (cfr. *Istruzioni posologiche speciali*).
** La frequenza di somministrazione deve essere aggiustata individualmente alla frequenza minima necessaria per il mantenimento della remissione/della risposta terapeutica.