

Il ruolo della Venlafaxina nella terapia della depressione unipolare con manifestazioni di dolore somatico

Role of Venlafaxine in the treatment of unipolar depression associated with painful somatic symptoms

A. SIRACUSANO
A. TROISI
ON BEHALF OF
REMISSION STUDY GROUP

Dipartimento di Neuroscienze,
Università di Roma Tor Vergata,
Roma

Key words

Venlafaxine • SNRIs • Unipolar depression • Painful symptoms

Correspondence: Prof. Alberto Siracusano, Unità Operativa di Psichiatria, Policlinico Tor Vergata, c/o Casa di Cura S. Alessandro, via Nomentana 1362, 00137 Roma.

Summary

Objective

Depression is increasingly seen as a triad of psychological, somatic and physical symptoms that all need to be treated to achieve maximal remission. In primary care, physical symptoms, such as pain, are often the main presenting symptoms. A major depressive disorder is not infrequently encountered in daily clinical practice, often presenting with somatic complaints that include various type of pain, and these may be so prominent as to direct the treatment to the evaluation of the somatic complaint to the exclusion of the underlying psychopathology. It has been suggested that the class of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), which includes Venlafaxine, may be useful in relieving not only psychological symptoms but also chronic pain associated with unipolar depression. The present study aimed at testing this hypothesis in a large group of outpatients with depression.

Methods

A total of 475 patients completed a 16-week trial with SNRI (Venlafaxine), SSRIs or TCAs (Table I). Baseline and outcome assessment included the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Improvement scale of the Clinical Global Impression (CGI-I), and the Visual Analogue Scale (VAS) for the evaluation of painful somatic symptoms. Patients with past or current organic mental disorders, manic or hypomanic symptoms, psychotic symptoms were excluded from the study. Enrolled patients had a mean age of 46 years, a mean illness duration of 3 years, and a mean previous period of antidepressant treatment of 2 years. Statistical analysis included Pearson coefficient of correlation for calculating bivariate correlations between continuous variables, analysis of variance (ANOVA) or covariance (ANCOVA) for comparing scores of groups of patients treated with different classes of antidepressant drugs, and regression logistic analysis for identifying significant predictors of response and remission.

Results

Clinically significant painful symptoms were present in 40% of the patients. Based on several outcome criteria (i.e., decrease in mean HAM-D and VAS scores, level of CGI improvement, and rates of response and remission), Venlafaxine (mean daily dose: 110 mg) (Table II) appeared to be more effective treatment than SSRI or TCA. Indeed, efficacy analysis, based on the criteria of "response" (HAM-D score percentage change: $\geq 50\%$) and "remission" (HAM-D final score: ≤ 7), showed that, compared with patients treated with either SSRIs or TCAs, a significantly higher percentage of patients treated with SNRI fulfil the criteria of response or remission (Table III). Improvement of depression (as measured by the total HAM-D score) was significantly and positively correlated ($r = 0.50$, $p < 0.0001$) with improvement in painful symptoms (as measured by VAS score). In a logistic regression model, improvement in painful symptoms emerged as a significant predictor of both response and remission (Table IV).

Conclusions

The dominant efforts toward improving antidepressant medications are guided by cumulative evidence from neurochemical and clinical studies supporting the therapeutic potential of enhancing monoamine function in depression. There is increasing evidence that, in contrast to SSRIs, which are generally ineffective in

treating chronic pain, SNRIs are useful in relieving chronic pain associated with, and independent of, depression. The results of this study confirm that dual action antidepressant drugs, such as Venlafaxine, may offer greater efficacy compared with SSRIs and TCAs in treating the physical symptoms as well as depressive symptoms in patients with unipolar depression.

Introduzione

Il quadro clinico delle sindromi depressive include sia sintomi psichici che sintomi fisici. Nonostante fin dai tempi di Ippocrate le descrizioni del fenotipo clinico della depressione abbiano sottolineato la frequente presenza di disturbi gastro-intestinali, cefalea, modificazioni dell'appetito, astenia e dolori diffusi ed indefiniti, la diagnosi e la terapia dei sintomi fisici della depressione sono aree di studio che solo negli ultimi anni hanno beneficiato di ricerche sistematiche e quantitative¹⁻⁶.

Uno studio internazionale condotto da Simon et al.⁷ su 1.146 persone affette da depressione maggiore e visitate in ambulatori di medicina generale ha trovato che il motivo che aveva spinto i pazienti a consultare il medico era nel 69% dei casi un sintomo fisico e che l'11% dei pazienti negava la presenza dei caratteristici sintomi psichici della depressione. La presentazione del quadro depressivo in termini di sintomi fisici spesso ritarda la diagnosi perché i medici tendono a identificare il disturbo affettivo con le manifestazioni di sofferenza psicologica⁸⁻¹⁰. Kirmayer et al.¹¹ hanno studiato 75 pazienti con depressione maggiore o un disturbo d'ansia che avevano dei sintomi fisici ed hanno trovato che la presentazione del quadro psichiatrico, in termini di sintomi fisici, si associa ad una corretta diagnosi solo nel 22% dei casi.

La scarsa attenzione rivolta ai sintomi somatici delle sindromi depressive in generale e della depressione maggiore in particolare è evidente esaminando la struttura delle scale comunemente usate per la valutazione dimensionale della sintomatologia depressiva. Per esempio, nella *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), solo il 32% del punteggio totale riflette la presenza di sintomi fisici (18 punti su 56). Sempre nella HAM-D, un solo *item* (il numero 13) esplora la presenza di dolori fisici quali il mal di schiena, il mal di testa e i dolori muscolari. Nella *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) i sintomi algici non sono valutati e solo 3 *item* su 10 esplorano la presenza di sintomi fisici quali l'insonnia, l'astenia e la diminuzione dell'appetito.

Negli ultimi anni, l'interesse per i sintomi fisici della depressione è stato stimolato dall'acquisizione di nuovi dati di carattere prognostico e terapeutico. È stato dimostrato che la persistenza di sintomi fisici residuali dopo la risoluzione di un episodio depressivo è un predittore significativo di ricaduta¹²⁻¹⁴. In termini terapeutici, la dimostrazione del coinvolgimento della trasmissione serotonergica e noradrenergica

nella mediazione del dolore ha stabilito un razionale per l'uso di farmaci antidepressivi della classe degli SNRI per un trattamento più efficace dei sintomi fisici della depressione¹⁵⁻¹⁸.

Lo scopo del presente studio era di valutare l'efficacia di differenti trattamenti antidepressivi come comunemente somministrati in regime ambulatoriale in un campione di pazienti con depressione unipolare. L'ipotesi specifica dello studio era che la terapia con SNRI (Venlafaxina) era più efficace di altri trattamenti antidepressivi nel migliorare la sintomatologia fisica del quadro depressivo.

Metodi

PARTECIPANTI E MODALITÀ TERAPEUTICHE

Il disegno di ricerca prevedeva uno studio prospettico di coorte, multicentrico e non controllato. Per essere arruolati nello studio, i soggetti dovevano essere pazienti ambulatoriali di sesso maschile o femminile di età compresa tra i 18 e i 70 anni con diagnosi DSM-IV di disturbo depressivo unipolare di grado lieve o moderato (punteggio HAM-D \geq 14) non in terapia per l'episodio attuale. La presenza attuale o pregressa di disturbi mentali organici, sintomi maniacali o ipomaniacali, sintomi psicotici o rischio suicidario erano criteri di esclusione così come un pregresso infarto del miocardio nei sei mesi precedenti alla visita di arruolamento. L'ingresso nello studio richiedeva la sottoscrizione di un consenso informato scritto e, per le donne in età fertile, un test di gravidanza negativo e l'adozione di un adeguato me-

Tab. I. Numero di pazienti in terapia con differenti classi di farmaci antidepressivi. *Number of patients on treatment with different classes of antidepressant drugs.*

N. pazienti	475	
Classi di farmaci		
SSRI	249	(52,4%)
SNRI	220	(46,3%)
TCA	27	(5,7%)
NASSA	33	(6,9%)
NARI	7	(1,5%)
Altri	88	(18,5%)
Uso di BDZ	210	(44,2%)

Tab. II. Dosi medie giornaliere assunte dai pazienti in terapia con antidepressivi nel corso dello studio. *Mean daily doses of antidepressant drugs administered during the study period.*

Terapia antidepressiva	Pazienti		Dose giornaliera	
	N. (%)		Media \pm DS (mg)	Mediana (mg)
SNRI (Venlafaxina)	220		109,9 \pm 50,2	75
SSRI	249			
Sertralina	63 (25,3%)		70,2 \pm 30,6	50
Paroxetina	61 (24,5%)		23,3 \pm 7,6	20
Citalopram	61 (24,5%)		26,9 \pm 11,5	20
Escitalopram	56 (22,5%)		12,6 \pm 5,1	10
Fluoxetina	13 (5,2%)		28,7 \pm 15,7	20
Fluvoxamina	5 (2,0%)		100,0 \pm 35,3	100

todo contraccettivo. In totale, furono arruolati 509 pazienti (356 donne) di cui 475 completarono lo studio. L'età media dei pazienti era di 46 anni, la durata media di malattia di 3 anni e la durata media del precedente trattamento antidepressivo di 2 anni.

I pazienti arruolati furono seguiti per 4 mesi e valutati al *baseline* e dopo 16 settimane di terapia. I farmaci antidepressivi prescritti e assunti dai pazienti furono raggruppati in 3 classi: SSRI, SNRI (Venlafaxina) e TCA + Altri. Quest'ultima categoria (che includeva i pazienti che assumevano oltre a TCA altri farmaci antidepressivi [e.g., SSRI, SNRI, NARI, NaSSA]) si rese necessaria a causa dello scarso numero di pazienti trattati in monoterapia con TCA. Per brevità espositiva, nel resto di questo articolo e nelle Tabelle, la categoria TCA + Altri è indicata semplicemente con il termine TCA. Circa il 44% dei pazienti assumeva benzodiazepine in aggiunta alla terapia antidepressiva. I dati concernenti gli effetti collaterali e gli eventi avversi non saranno analizzati in dettaglio nel presente lavoro.

SCALE DI VALUTAZIONE E ANALISI STATISTICA

L'efficacia della terapia antidepressiva fu valutata mediante la versione a 17 item della HAM-D, la sottoscala *Improvement* della *Clinical Global Impression* (CGI-I) e la *Visual Analogue Scale* (VAS, punteggio da 0 a 10). La VAS fu utilizzata per misurare la sintomatologia dolorosa esperita dai pazienti prima e dopo il trattamento farmacologico. I dati concernenti gli effetti collaterali e gli eventi avversi non saranno analizzati nel presente lavoro.

Le correlazioni bivariante furono calcolate mediante il coefficiente di correlazione di Pearson. I confronti tra i gruppi di pazienti in terapia con differenti classi di antidepressivi furono effettuati mediante l'analisi della varianza (ANOVA) o della covarianza (ANCOVA). I predittori della risposta e della remissione dopo terapia antidepressiva furono calcolati mediante l'analisi di regressione logistica.

Risultati

ANALISI DI EFFICACIA: HAM-D E CGI-I

La terapia farmacologica con antidepressivi si associò ad una diminuzione del punteggio medio HAM-D rispetto al punteggio iniziale compresa tra 11,5 punti (SSRI) e 14,1 punti (SNRI). La diminuzione registrata nel gruppo trattato con SNRI fu significativamente maggiore di quella registrata nei gruppi che assumevano SSRI o TCA. Anche l'analisi basata sulla diminuzione percentuale del punteggio HAM-D rispetto al punteggio iniziale confermò le differenze statistiche tra terapia con SNRI e terapia con SSRI o con TCA. Nel gruppo trattato con SNRI la diminuzione percentuale del punteggio HAM-D fu del 66,4% contro il 58,8% del gruppo trattato con SSRI e il 56,3% del gruppo trattato con TCA.

L'analisi di efficacia basata sulle definizioni di "risposta" (riduzione percentuale del punteggio HAM-D: $\geq 50\%$) e "remissione" (punteggio finale HAM-D: ≤ 7) evidenziò una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo SNRI che esaudivano i criteri di inclusione nelle due categorie "risposta" e "remissione" rispetto sia al gruppo SSRI che al gruppo TCA. La superiorità della terapia con SNRI fu confermata dall'analisi basata sui punteggi finali CGI-I. Il 60,1% dei pazienti del gruppo trattato con SNRI fu classificato nella categoria "molto migliorato" rispetto al 50,0% dei pazienti del gruppo che assumeva SSRI e al 42,9% dei pazienti del gruppo che assumeva TCA (Tab. III).

ANALISI DI EFFICACIA: VAS

Nel 41,1% dei pazienti, il punteggio iniziale della VAS era superiore a 6, dato che indica la rilevanza della sintomatologia dolorosa nella popolazione clinica dello studio. Il miglioramento associato alla terapia antidepressiva nelle due dimensioni "depressione" e "dolore" si dimostrò strettamente correlato, co-

me dimostrato dal coefficiente di correlazione tra la diminuzione nel punteggio HAM-D e la diminuzione nel punteggio VAS ($r = 0,50$, $N = 475$, $p < 0,0001$). La terapia farmacologica con antidepressivi si associò ad una diminuzione del punteggio medio VAS rispetto al punteggio iniziale compresa tra 2,7 punti (SSRI) e 3,3 punti (SNRI). La diminuzione registrata nel gruppo trattato con SNRI fu significativamente maggiore di quella registrata nel gruppo che assumeva SSRI (Tab. III).

PREDITTORI DI RISPOSTA E REMISSIONE

L'analisi di regressione logistica per l'identificazione dei predittori di risposta e di remissione includeva il tipo di terapia antidepressiva e la modificazione del punteggio VAS rispetto al *baseline* come variabili indipendenti esplicative e il sesso, l'età e il punteggio iniziale HAM-D come covarianti.

I pazienti che avevano maggiore probabilità di essere classificati come *responders* furono quelli che andarono incontro ad un miglioramento più marcato della sintomatologia dolorosa (OR = 0,6, $p < 0,0001$) e quelli che erano in trattamento con SNRI (OR = 1,8, $p = 0,03$ vs. SSRI; OR = 2,1, $p = 0,03$ vs. TCA). I pazienti che avevano maggiore probabilità di essere classificati come *remitters* furono quelli che andarono incontro ad un miglioramento più marcato della sintomatologia dolorosa (OR = 0,7, $p < 0,0001$) e quelli che avevano un punteggio HAM-D iniziale più basso (OR = 0,8, $p < 0,0001$). La terapia con SNRI emerse come predittore significativo di remissione nel confronto con la terapia con TCA (OR = 2,1, $p = 0,02$) mentre la differenza con la terapia con SSRI non raggiunse la significatività statistica (OR = 1,5, $p = 0,08$) (Tab. IV).

EFFETTI AVVERSI

Nel corso dello studio, 33 pazienti (6,5%) riportano eventi avversi di gravità lieve o moderata (11 in terapia con SNRI, 16 in terapia con SSRI e 6 in terapia con TCA). Nei pazienti in terapia con SNRI gli eventi avversi più frequenti non superarono l'incidenza dell'1% (nausea e aumento di peso). Nei pazienti in terapia con SSRI gli eventi avversi più frequenti furono la nausea (2,3%) e il vomito (1,4%). Nei pazienti in terapia con TCA gli eventi avversi più frequenti furono la stipsi (3,6%) e la xerostomia (2,4%).

Discussione

I dati sperimentali indicano che sia la serotonina che la noradrenalina sono coinvolte nella mediazione degli effetti analgesici esercitati dalle vie discendenti del dolore^{19 20}. Questi dati sono in accordo con le osservazioni cliniche riguardo alla maggiore efficacia sui sintomi dolorosi degli antidepressivi che inibiscono il *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI) rispetto ai farmaci selettivi per un solo neurotrasmettitore^{12 15 21}. I risultati del presente studio basato su un disegno prospettico di coorte, multicentrico e non controllato confermano quanto riportato in lavori recenti che hanno analizzato la relazione tra sintomi fisici della depressione e probabilità di risposta e remissione conseguenti a terapie con SNRI o con farmaci antidepressivi appartenenti ad altre classi farmacodinamiche¹²⁻¹⁴.

La terapia per 16 settimane con Venlafaxina a dosaggi medi di 110 mg/die si associò ad una riduzione dei punteggi alla scala HAM-D significativamente maggiore di quella registrata nei pazienti trattati

Tab. III. Analisi di efficacia delle differenti classi di antidepressivi misurata mediante l'HAM-D, la CGI-I e la VAS. *Comparative efficacy of different classes of antidepressant drugs as measured by the HAM-D, CGI-I, and VAS scores.*

Totale pazienti N = 475	SNRI N = 194 (40,8%)	SSRI N = 204 (42,9%)	TCA N = 77 (16,2%)	P
Diminuzione del punteggio medio HAM-D	-14,1	-11,5	-12,5	SNRI vs. SSRI: < 0,0001 SNRI vs. SSRI: 0,0076 SNRI vs. TCA: 0,0090
Percentuale di cambiamento del punteggio medio HAM-D	-66,4%	-58,8%	-56,3%	
% di remissione (HAM-D ≤ 7)	59,8%	52,9%	40,3%	0,0140
% di risposta (HAM-D ≥ 50%)	82,0%	69,6%	66,2%	0,0044
CGI-I (tasso di miglioramento)	97,4%	94,1%	88,3%	0,0117
VAS (range 0-10) cambiamento del punteggio medio	-3,3	-2,7	-2,9	SNRI vs. SSRI: 0,0312

Tab. IV. Predittori della risposta e della remissione: risultati dell'analisi di regressione logistica. *Predictors of response and remission: results of logistic regression analysis.*

	(N = 475)	p
Predittori di remissione		
Punteggio HAM-D iniziale	OR = 0,8	< 0,0001
Diminuzione punteggio VAS	OR = 0,7	< 0,0001
Età (anni)	OR = 1,0	n.s.
Sesso	OR = 1,0	n.s.
Terapia antidepressiva		
SNRI vs. SSRI	OR = 1,5	0,0809
SNRI vs. TCA	OR = 2,1	0,0203
SSRI vs. TCA	OR = 1,4	n.s.
Predittori di risposta		
Punteggio HAM-D iniziale	OR = 1,0	n.s.
Diminuzione punteggio VAS	OR = 0,6	< 0,0001
Età (anni)	OR = 1,0	n.s.
Sesso	OR = 0,9	n.s.
Terapia antidepressiva		
SNRI vs. SSRI	OR = 1,8	0,0307
SNRI vs. TCA	OR = 2,1	0,0274
SSRI vs. TCA	OR = 1,2	n.s.

con SSRI o TCA. La maggiore efficacia della Venlafaxina nei confronti degli SSRI e dei TCA fu ulteriormente confermata quando si adottarono i criteri più restrittivi di *outcome* basati sulle definizioni di “risposta” (riduzione percentuale del punteggio HAM-D: $\geq 50\%$) e “remissione” (punteggio finale HAM-D: ≤ 7).

L'utilizzo della VAS al *baseline* e dopo 16 settimane di terapia permise di apprezzare la notevole frequenza dei sintomi legati al dolore fisico nei pazienti affetti da depressione unipolare. Più del 40% dei pazienti aveva un punteggio iniziale alla VAS > 6 , dato che indica la presenza di sintomi algici di marcata rilevanza clinica nel campione oggetto di studio. Inoltre il miglioramento associato alla terapia antidepressiva nelle due dimensioni “depressione” e “dolore” si dimostrò strettamente correlato, come dimostrato dal coefficiente di correlazione tra la diminuzione nel punteggio HAM-D e la diminuzione nel punteggio VAS. I risultati confermarono l'ipotesi dello studio riguardo ad una maggiore efficacia degli antidepressivi che inibiscono il *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, ed in particolare della Venlafaxina, rispetto agli SSRI, farmaci con proprietà farmacodinamiche selettive per la trasmissione serotoninergica^{21 22}.

L'importanza di trattare adeguatamente i sintomi legati al dolore fisico nei pazienti affetti da depressione unipolare emerge chiaramente dai risultati dell'analisi di regressione logistica. Il miglioramento della sintomatologia dolorosa, come indicato dalla riduzione del punteggio alla VAS, si dimostrò un predittore significativo della risposta e della remissione, come definite dalla riduzione del punteggio alla HAM-D. Questo risultato indica la necessità di valutare qualitativamente e quantitativamente la presenza e la gravità dei sintomi fisici (con particolare riferimento al dolore) nel corso della farmacoterapia con antidepressivi²³⁻²⁵.

La Venlafaxina, farmaco che appartiene alla classe degli SNRI che comprende anche la duloxetina e il milnacipran, sembra, in tal senso, particolarmente efficace nell'indurre un miglioramento globale della sintomatologia depressiva, sia nelle sue manifestazioni psichiche, sia nei suoi aspetti somatici^{15 20 26}.

Nonostante gli enormi progressi degli ultimi 20 anni, le nostre conoscenze riguardo alla patogenesi neurobiologica dei sintomi depressivi rimangono frammentarie ed appare ancora lontano l'obiettivo di poter classificare le sindromi depressive in sottotipi distinti in termini di prevalente disfunzione neurotrasmettitoriale. Ciò nondimeno, l'opportunità di poter utilizzare le diverse classi di farmaci sulla base di un razionale che coniughi il profilo farmacodinamico con quello sintomatologico è una realtà già attuale che offre incoraggianti prospettive al clinico impegnato nella scelta della terapia ottimale per il singolo paziente affetto da depressione.

Bibliografia

- ¹ Danielsson U, Johansson EE. *Beyond weeping and crying: a gender analysis of expressions of depression*. Scand J Prim Health Care 2005;23:171-7.
- ² Dantz B, Ashton AK, D'Mello DA, Hefner J, Leon FG, Matson GA, et al. *The scope of the problem: physical symptoms of depression*. J Fam Pract 2003;(Suppl):S6-8.
- ³ de Waal MW, Arnold IA, Spinhoven P, Eekhof JA, van Hemert AM. *The reporting of specific physical symptoms for mental distress in general practice*. J Psychosom Res 2005;59:89-95.
- ⁴ Greco T, Eckert G, Kroenke K. *The outcome of physical symptoms with treatment of depression*. J Gen Intern Med 2004;19:813-8.
- ⁵ Greden JF. *Physical symptoms of depression: unmet needs*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 7):5-11.
- ⁶ Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG, Robinson RL. *The economic burden of depression with painful symptoms*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 7):17-23.
- ⁷ Simon GE, Von Korff M, Piccinelli M. *An international study of the relation between somatic symptoms and depression*. N Engl J Med 1999;341:1329-35.
- ⁸ Sartorius N. *Physical symptoms of depression as a public health concern*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 7):3-4.
- ⁹ Savard M. *Bridging the communication gap between physicians and their patients with physical symptoms of depression*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6(Suppl 1):17-24.
- ¹⁰ Trivedi MH. *The link between depression and physical symptoms*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6(Suppl 1):12-6.
- ¹¹ Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M. *Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care*. Am J Psychiatry 1993;150:734-41.
- ¹² 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;65:521-30.
- ¹³ Fava M. *Depression with physical symptoms: treating to remission*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 7):24-8.
- ¹⁴ Keeley RD, Smith JL, Nutting PA, Miriam Dickinson L, Perry Dickinson W, Rost KM. *Does a depression intervention result in improved outcomes for patients presenting with physical symptoms?* J Gen Intern Med 2004;19:615-23.
- ¹⁵ Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, DeYoung K, Dodge CW. *Efficacy of Venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder*. Am J Ther 2003;10:318-23.
- ¹⁶ Briley M. *Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes*. Hum Psychopharmacol 2004;19(Suppl 1):S21-5.
- ¹⁷ Fava M. *The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 13):26-9.
- ¹⁸ Grothe DR, Scheckner B, Albano D. *Treatment of pain syndromes with Venlafaxine*. Pharmacotherapy 2004;24:621-9.
- ¹⁹ Delgado PL. *Common pathways of depression and pain*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 12):16-9.
- ²⁰ Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. *Specific effect of Venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans*. Clin Pharmacol Ther 2001;69:245-51.
- ²¹ Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. *SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants*. CNS Spectr 2005;10:732-47.
- ²² Jain R. *Single-action versus dual-action antidepressants*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6(Suppl 1):7-11.
- ²³ Lepine JP, Briley M. *The epidemiology of pain in depression*. Hum Psychopharmacol 2004;19(Suppl 1):S3-7.
- ²⁴ Ohayon MM. *Specific characteristics of the pain/depression association in the general population*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 12):5-9.
- ²⁵ Stewart DE. *Physical symptoms of depression: unmet needs in special populations*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 7):12-6.
- ²⁶ Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. *The effect of Venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study*. Eur J Pain 2005;9:407-16.