

# Fibromialgia: utilità terapeutica di un antidepressivo NaSSA (mirtazapina)

## *Fibromyalgia: efficacy of therapy with a NaSSA antidepressant (mirtazapine)*

T. VANNUCCHI

Servizi Sanitari di Base, Az. USL 4 Prato

### Key words

*Pain • Fibromyalgia • Mirtazapine • Imipramine • Clomipramin*

Correspondence: T. Vannucchi, ASL 4 Prato, Servizi Sanitari Base, via Cavour 118, 59100 Prato, Italy  
Tel. +39 338 9582957  
tvannucchi@email.it

### Summary

*Fibromyalgia is a chronic, non-articular form of rheumatism, characterised by widespread muscular pain and painful sensitivity to pressure applied at the designated "tender points" (Fig. 1). The aetiology of this pathological condition remains unclear; the principal symptoms are muscular rigidity and pain in various muscles of the body, frequently related mental disorders include anxiety and depression. While therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs has not been effective, antidepressants have led to better results. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of treatment based on mirtazapine, a Noradrenergic and Selective Serotonergic Antidepressant (NaSSA), on 24 fibromyalgia patients. After twelve weeks of treatment, 15 patients (62.5%) showed a significant improvement in relation to pain, fatigue, sleep disturbances and depression. Seven patients (29.1%) had better Visual Analog Scale (VAS) results in relation to pain and sleep disturbances but not in relation to fatigue, and had only limited Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) improvement. Two patients (8.3%) had withdrawn from treatment because of adverse reactions to the drug (Table I).*

## Introduzione

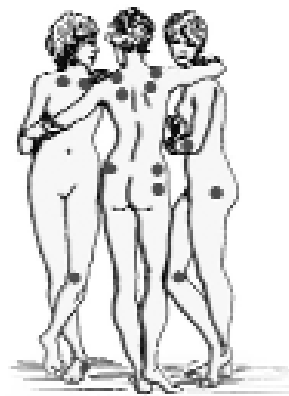
La Fibromialgia (FM) è una sindrome dolorosa cronica non articolare caratterizzata da dolore muscolare diffuso e dalla dolorabilità muscolare evocata dalla pressione in specifiche sedi anatomiche "Tender Points" (Fig. 1); la prevalenza della malattia nella popolazione generale è del 2-3%<sup>1</sup> con una maggior frequenza tra i 40 e i 60 anni di età<sup>2</sup>. L'eziologia di tale patologia al momento rimane in gran parte oscura benché siano state ipotizzate alterazioni metaboliche (riduzione di creatin fosfato)<sup>3</sup>, immunitarie<sup>4</sup> e infezioni virali<sup>5</sup>.

Purtroppo al momento non possiamo disporre di specifici *markers* laboratoristici o istopatologici tali da indurci ad una diagnosi specifica di FM o da poter rilevare una causa eziologica pertanto la diagnosi si fonda sulla ricerca della presenza di un dolore muscoloscheletrico presente da almeno tre mesi e sulla dolorabilità evocata dalla digitopressione di specifici "Tender Points".

La sintomatologia del paziente con FM è caratterizzata da rigidità muscolare e dolori in vari muscoli del corpo, in particolare il dolore è evocabile in seguito alla pressione di specifici "Tender Points"; la sintomatologia dolorosa è esacerbata da sbalzi di temperatura, affaticamento ed in particolare da eventi stres-

santi. Oltre al sintomo dolore nella FM si possono riscontrare disturbi somatici: iperidrosi, colon irritabile (nel 30-50% dei fibromialgici)<sup>6</sup>. Sicuteri F. e Nicolodi M. hanno rilevato con grande rilevanza in associazione alla FM una grande prevalenza di cefalea<sup>7</sup> sia di tipo emicranico che di tipo muscolo tensivo, di-

**Fig. 1.** Tender Points nella fibromialgia (11 su 18 devono essere presenti per formulare diagnosi di fibromialgia). *Tender Points: a patient must feel pain at 11 of the 18 points to be diagnosed with FM.*



smenorrea (nel 45% dei casi), tachicardia, astenia e disturbi del sonno (fase 4 non-REM)<sup>8</sup>, i pazienti fibromialgici molto spesso tendono ad avere difficoltà ad addormentarsi, a risvegliarsi precocemente o a risvegliarsi non riposati con accentuazione della sintomatologia dolorosa, dell'astenia e della rigidità<sup>9</sup>. Nel 1989, Hudson et al.<sup>10</sup> avevano evidenziato come la sindrome fibromialgica fosse associata a disturbi dell'umore di tipo depressivo, presenti in quei pazienti la cui anamnesi riportava la presenza di disturbo affettivo fra i familiari; i disturbi psichici spesso associati sono l'ansia che a sua volta, secondo Yunus et al., comporta un peggioramento della sintomatologia dolorosa<sup>11</sup> e la depressione la quale sembra precedere di qualche anno i sintomi fibromialgici<sup>10</sup>.

Scarsamente efficaci sono le terapie con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre una buona efficacia è stata evidenziata con farmaci antidepressivi<sup>12</sup>. Scopo di questo studio è stato di valutare l'efficacia di un antidepressivo specifico per la serotonina e noradrenalina (NaSSA) (Antidepressivi Noradrenergico e Serotoninergico Selettivo) Mirtazapina (MZ) in 24 pazienti affetti da FM.

## Metodo

Lo studio è stato di tipo "Aperto," sono state arruolate 24 pazienti femmine (età:  $31 \pm 5$  aa) che rispondevano ai criteri ACR (1990) per la FM (11 "Tender Points" su 18 devono essere presenti per formulare diagnosi di FM) le quali sono state trattate con MZ (30-45 mg/die) per 12 settimane.

I disturbi del sonno, l'intensità del dolore, la fatica ed altri sintomi sono stati valutati per mezzo di scale visivo-analogiche (VAS) mentre la depressione è stata valutata con *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

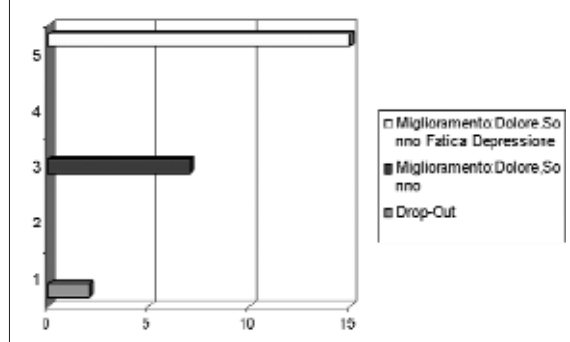
## Risultati

Al termine di 12 settimane, 15 pazienti (62,5%) hanno presentato un forte miglioramento della sintomatologia dolorosa, della fatica, dei disturbi del sonno e della depressione; 7 pazienti (29,1%) hanno presentato un miglioramento alla VAS per il dolore e per i disturbi del sonno ma non per la fatica ed una risposta parziale all'HDRS; 2 pazienti (8,3%) hanno interrotto la terapia per intolleranza agli effetti collaterali del farmaco (Tab. I).

## Discussione

Attualmente la sintomatologia dolorosa della fibromialgia è imputata ad anomalie neurochimiche e funzionali del sistema nervoso<sup>13</sup> in cui è stata documentata

Tab. I. Risultati dopo 12 settimane di trattamento. Results after twelve weeks of treatment.



ta una "up-regulation" della Sostanza P ed una "down-regulation" della serotonina, facilitando così una ridotta soglia algogena tipica nei pazienti affetti da FM. Studi sull'animale dimostrano il coinvolgimento della Noradrenalina (NA) e della Serotonina (5HT) nel controllo del dolore<sup>14</sup>; secondo Biggio<sup>15</sup> lo stress cronico, in un modello sperimentale sull'animale, comporta una deplezione ed una riduzione del firing neuronale della 5HT e della NA, in tal senso si spiegherebbe, almeno in parte, l'attività analgesica degli antidepressivi.

La MZ<sup>16</sup> è un farmaco appartenente alla classe NaSSA il cui profilo farmacodinamico è caratterizzato da un potenziamento dell'attività noradrenergica e serotoninergica mediato dal blocco degli alfa2-adrenorecettori presinaptici e dal blocco dei recettori 5-HT2 e 5-HT3 responsabili, invece, di effetti collaterali quali agitazione, insonnia e nausea, tipici degli antidepressivi SSRI. Uno studio sul sonno ha dimostrato come la MZ, in somministrazione serale, migliori la qualità del sonno abbreviandone il tempo di insorgenza, favorendo un sonno lento e profondo senza alterare i test di reazione e di vigilanza il giorno successivo al trattamento<sup>17</sup>.

Quando alle pazienti è stata posta la domanda: "si sveglia riposata al mattino?" o "si sveglia pronta ad affrontare il lavoro della giornata?" la risposta comune è no. Il paziente fibromialgico lamenta spesso disturbi del sonno<sup>18</sup>. L'insufficiente riposo fa sì che al risveglio il paziente si senta stanco, lamenti rigidità muscolare ed articolare.

Il trattamento con MZ, su un campione di pazienti affetti da sindrome fibromialgica, ha dimostrato di avere un evidente beneficio sulla sintomatologia dolorosa e sul disturbo del sonno indipendentemente dall'effetto sul tono dell'umore, come si è potuto notare anche nelle pazienti che hanno presentato una risposta parziale all'HDRS. Il 91,6% del campione trattato ha riferito di aver ripristinato un "sonno ristorato"

re” con un miglior risveglio libero da rigidità e sintomatologia dolorosa.

Come altri farmaci antidepressivi che agiscono su una doppia via neurotrasmettitoriale (5HT + NA) per esempio alcuni triciclici e fra i più recenti: venlafaxina e duloxetina, la MZ sembra possedere una certa

utilità terapeutica nel trattamento nella sindrome fibromialgica anche grazie alla sua attività regolatrice del sonno.

Comunque dato il limitato numero di pazienti ed il tipo di studio “Aperto” sono necessari ulteriori studi in doppio cieco per confermare tali dati.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Wolfe F, Cathey MA. *Prevalence of primary and secondary fibrositis*. J Rheumatol 1983;10:965-8.
- <sup>2</sup> White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. *The London fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario*. J Rheumatol 1996;26:1570-6.
- <sup>3</sup> Wortmann RL. *Searching for the cause of fibromyalgia: is there a defect in energy metabolism?* Arthritis Rheum 1994;37:790-3.
- <sup>4</sup> Caro XJ. *Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome*. Arthritis Rheum 1984;27:1174-9.
- <sup>5</sup> Goldenberg DL. *Fibromyalgia and other chronic fatigue syndromes: is there evidence for chronic viral disease?* Semin Arthritis Rheum 1988;18:111-20.
- <sup>6</sup> Kirser JB. *The irritable bowel syndrome: a clinical review and ethical considerations*. Arch Int Med 1981;141:635-9.
- <sup>7</sup> Nicolodi M, Volpe AR, Sicuteri F. *Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clues*. Cephalgia 1998;18(Suppl 21):41-4.
- <sup>8</sup> Guillard BC. *Principi di Medicina Interna*. 14° ediz. italiana McGraw Hill 1999, p. 2230-2.
- <sup>9</sup> Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lennmarken C, Lindstrom F. *Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients*. Scand J Rheumatol 1986;15:340-7.
- <sup>10</sup> Hudson JI, Mangweth B, Pope HG Jr, De Col C, Hausmann A, Gutweniger S, et al. *Family study of affective spectrum disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:170-7.
- <sup>11</sup> Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. *Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with normal matched controls*. Semin Arthritis Rheum 1981;11:151-71.
- <sup>12</sup> Bibolotti E, Borghi C, Pasculli E. *The management of fibrositis. A double-blind comparison of Maprotiline (Ludomil), Clorimipramine and placebo*. Clin Trials J 1986;23:269-74.
- <sup>13</sup> Staud R, Cannon RC. *Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome*. Pain 2003;102:87-95.
- <sup>14</sup> Sawynok J, Reid A. *Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception*. Behav Brain Res 1996;73:63-8.
- <sup>15</sup> Biggio G. *Gli antidepressivi per il trattamento di depressione e di disturbi d'ansia: basi biologiche e razionale farmacologico*. Cagliari: Corso di Perfezionamento della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia 2002.
- <sup>16</sup> De Boer T. *The selective alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org3770) enhances noradrenergic and 5-HT1A-mediated serotonergic neurotransmission*. CNS Drugs 1995;4(Suppl 1):29-38.
- <sup>17</sup> Ruigt GS, Kemp B, Groenhout CM, Kamphuisen HA. *Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep*. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:551-4.
- <sup>18</sup> Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. *Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects*. Psychosom Med 1975;37:341-51.