

Revisione sistematica degli antidepressivi nel trattamento della lombalgia cronica

TO Staiger, B Gaster, MD Sullivan, RA Deyo
Department of Medicine, University of Washington, Seattle

Introduzione

Il mal di schiena è uno dei motivi più frequenti della richiesta di cure mediche. Colpisce più di due terzi delle persone in un certo momento della loro vita e dal 15% al 20% degli adulti annualmente. Malgrado la maggior parte dei pazienti con mal di schiena migliori in modo sostanziale entro 1-3 mesi, un anno dopo un episodio di mal di schiena, il 15% dei pazienti continua a riportare dolore intenso. Nelle indagini sulla comunità, il 5-8% degli individui riporta mal di schiena cronico di forte intensità. I pazienti con mal di schiena cronico hanno poche alternative di trattamento. La terapia con esercizi e gli antinfiammatori non steroidei possono essere benefici per alcuni pazienti, ma è raro che questi trattamenti portino a una risoluzione completa del dolore. Gli antidepressivi triciclici sono efficaci nel ridurre il dolore provocato da neuropatia diabetica e nevralgia post-herpetica. Inoltre, sono spesso benefici per pazienti con fibromialgia, emicrania e dolore idiopatico. Si è generalmente riscontrato che gli inibitori del riassorbimento selettivo della serotonina (SSRI) sono meno efficaci degli antidepressivi triciclici (TCA) per il dolore neuropatico. Malgrado il meccanismo preciso di azione degli antidepressivi sul dolore cronico non sia totalmente chiaro, è stato ben dimostrato un effetto sul dolore neuropatico indipendente dalle condizioni di depressione o dai cambiamenti dello stato d'animo. Mentre la depressione è frequente in pazienti con mal di schiena cronico, talvolta si prescrivono antidepressivi con obiettivi analgesici a pazienti con mal di schiena. Si prescrivono agenti antidepressivi al 2-23% dei pazienti con mal di schiena.

Tre revisioni precedenti sono arrivate a conclusioni diverse riguardo l'efficacia degli antidepressivi sul mal di schiena. Turner ha revisionato sei studi pubblicati prima del 1992 e ha concluso che non c'erano evidenze sufficienti per raccomandare l'uso. Due di questi studi comprendevano pazienti con cervicgia o mal di schiena, per cui non è stato possibile analizzare separatamente i pazienti con mal di schiena. Van Tulder ha revisionato 4 studi nel 1997 e ha riscontrato che esistevano evidenze moderate che gli antidepressivi non fossero efficaci per la lombalgia cronica. In una meta-analisi del 2001, Salerno ha revisionato nove studi e ha concluso che gli antidepressivi sono più efficaci di un placebo per ridurre il mal di schiena cronico. Salerno non ha concluso che l'efficacia varia tra classi di antidepressivi. Salerno ha incluso anche due studi su pazienti con cervicgia o mal di schiena, nei quali non era possibile analizzare in modo separato i pazienti con mal di schiena, e ha riunito i risultati di studi con disegno dello studio eterogeneo. I fattori che potevano influire sui risultati negli studi revisionati comprendono l'uso di classi diverse di antidepressivi, l'inclusione in alcuni studi di pazienti depressi e non depressi, eziologie del dolore eterogenee tra i pazienti studiati e criteri di inclusione diversi tra gli studi. Abbiamo avviato questa revisione per verificare, riassumere e chiarire le evidenze attualmente a disposizione riguardo l'efficacia degli antidepressivi su pazienti con mal di schiena. Alla luce dell'evidenza che gli SSRI sono stati generalmente meno efficaci dei TCA per il dolore neuropatico, abbiamo anche voluto determinare se esistano evidenze che l'efficacia sul mal di schiena varia in base alla classe degli antidepressivi.

Metodi

Procedure. Sintesi delle evidenze migliori di studi randomizzati con controllo placebo, su agenti antidepressivi orali in pazienti con mal di schiena. Gli studi sono stati identificati cercando su Medline, Psycinfo e sul Cochrane Controlled Trials Registry. Due ricercatori indipendenti hanno estratto i dati e verificato gli studi inclusi con una scala di valutazione della qualità metodologica a 22 punti. Abbiamo calcolato le dimensioni dell'effetto quando erano a disposizione dati sufficienti.

Risultati

Abbiamo identificato ventidue studi su antidepressivi per il trattamento del mal di schiena; sette di questi studi, effettuati su pazienti con lombalgia cronica, hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Tra gli studi che hanno utilizzato antidepressivi che inibiscono il riassorbimento della norepinefrina (antidepressivi triciclici o tetraciclici), quattro o cinque hanno riscontrato un miglioramento significativo in almeno una misurazione importante del risultato. La verifica dell'impatto di questi agenti sulle misurazioni funzionali ha dato risultati eterogenei. Non è stato riscontrato nessun beneficio nel sollievo dal dolore o nella condizione funzionale in tre studi su antidepressivi che non inibiscono il riassorbimento della norepinefrina.

Discussione

Tre dei cinque studi su questi agenti, che includono i due studi con qualità più elevata, hanno evidenziato benefici significativi nella diminuzione del dolore. Un quarto studio ha evidenziato una diminuzione del dolore al limite della significatività. Un unico studio negativo sui triciclici è stato eseguito su pazienti ricoverati in un ospedale militare per il trattamento della lombalgia. I fattori che potrebbero spiegare il risultato negativo osservato in questo studio comprendono: una situazione di pazienti ricoverati diversa dalla situazione degli altri studi, differenze tra una popolazione militare e gli altri gruppi studiati e la durata dello studio di solo un mese, mentre gli altri avevano una durata di 6-8 settimane.

In base alle evidenze a disposizione, non è chiaro se i farmaci triciclici abbiano un effetto sulla condizione funzionale. Dei quattro studi sugli antidepressivi triciclici che includevano una misurazione funzionale, uno ha riscontrato un miglioramento significativo, uno ha riscontrato miglioramenti al limite della significatività e due non hanno rilevato miglioramenti significativi.

Nei tre studi sugli antidepressivi che non inibiscono il riassorbimento della norepinefrina (due con parossetina e uno con trazodone), non è stato osservato nessun beneficio analgesico. Questa rilevazione è coerente con una revisione precedente sull'analgesia con antidepressivi, che aveva riscontrato gli effetti più importanti con gli antidepressivi che inibiscono il riassorbimento sia della norepinefrina che della serotonina. Studi condotti sugli antidepressivi per la neuropatia diabetica hanno dimostrato miglioramenti più importanti in pazienti trattati con antidepressivi triciclici rispetto a quelli trattati con SSRI. Una revisione recente sulla terapia antidepressiva per sintomi inspiegabili, che includevano mal di testa, fibromialgia, dolore idiopatico, tinnito, affaticamento cronico e sintomi gastrointestinali funzionali, ha rilevato che la terapia con antidepressivi era superiore al placebo e che i farmaci triciclici avevano maggiori probabilità di dimostrarsi efficaci rispetto agli SSRI.

Malgrado esistano evidenze che l'inibizione del riassorbimento della norepinefrina e serotonina contribuisce a diminuire i sintomi in pazienti con dolore cronico, non è chiaro il meccanismo di azione degli antidepressivi triciclici e tetraciclici sul mal di schiena. I miglioramenti dello stato d'animo nei pazienti depressi potrebbe giustificare alcuni dei miglioramenti che sono stati osservati, ma non spiegherebbe i miglioramenti osservati nei due studi che escludevano i pazienti depressi, o la mancanza di miglioramento osservata in pazienti trattati con SSRI. Qualcuno ha sostenuto che la spiegazione migliore del meccanismo di azione degli antidepressivi nel dolore non maligno è che hanno proprietà analgesiche intrinseche su una base neurochimica che attualmente è ignota.

Lo studio di Goodkin ha riscontrato una correlazione inversa tra i livelli sanguigni e il sollievo dal dolore in pazienti che fanno uso di trazodone. Nessuno degli altri studi ha controllato se esiste una relazione dose-risposta per l'analgesia e gli antidepressivi. Nei pazienti con neuropatia diabetica, Max ha rilevato un sollievo dal dolore proporzionale agli aumenti della dose fino a 150 mg/giorno di amitriptilina. Le dosi in tutti gli studi revisionati, a eccezione di quello di Pheasant, erano entro le linee guida AHCPR per il trattamento della depressione (tabella 3, Problema 20).

In contrasto con le revisioni precedenti, abbiamo trovato evidenze sufficienti da prendere in considerazione uno studio sugli antidepressivi triciclici o tetraciclici, ma non SSRI o trazodone per pazienti con mal di schiena cronico. Questa scelta è supportata da rilevazioni positive in quattro dei cinque studi che hanno utilizzato gli antidepressivi che inibiscono il riassorbimento di norepinefrina, e da rilevazioni negative nei tre studi sugli antidepressivi che non inibiscono il riassorbimento della norepinefrina.

Occorre tenere debito conto dei modesti benefici analgesici potenziali di un antidepressivo in pazienti con lombalgia cronica, contro il potenziale di effetti nocivi del farmaco. Nei tre studi sui farmaci triciclici e tetraciclici che hanno riportato gli effetti collaterali negativi dei farmaci, le percentuali di danni del placebo e del trattamento attivo erano simili. In uno di questi studi, ai pazienti è stata somministrata difenidramina come placebo attivo. Considerato il numero modesto di soggetti, gli altri due studi possono non avere un potere sufficiente per individuare in modo affidabile le differenze di percentuale di eventi avversi tra il trattamento e un placebo inerte. Una revisione sistematica recente ha riscontrato che vista confusa, stipsi, vertigini, secchezza delle fauci, tremori e disturbi urinari sono più frequenti con TCA che con SSRI.

Non abbiamo trovato studi adeguati sull'uso degli antidepressivi per il mal di schiena acuto. Considerata questa mancanza di evidenze e il fatto che il mal di schiena acuto solitamente si risolve in 1-3 mesi, non si dovrebbe usare di routine antidepressivi per il mal di schiena acuto.

La certezza delle nostre conclusioni è limitata da una serie di fattori. Il più importante è che sono stati pubblicati relativamente pochi studi con controllo placebo sugli antidepressivi orali per il mal di schiena. Gli studi che abbiamo identificato sono stati effettuati su relativamente pochi pazienti, per cui il totale di pazienti esaminati in studi con controllo placebo sugli antidepressivi per il mal di schiena è di solo 440. Inoltre, la qualità della maggioranza degli studi effettuati era subottimale. In molti studi, per verificare il dolore o la condizione funzionale sono stati utilizzati strumenti non validati. Infine, malgrado la nostra strategia di ricerca fosse abbastanza esauriente, è possibile che non siano stati identificati alcuni studi, in particolare perchè è meno probabile che vengano pubblicati studi negativi.

Conclusione

In base a un numero ridotto di studi, sembra che gli antidepressivi triciclici e tetraciclici possano ridurre moderatamente i sintomi dei pazienti con mal di schiena cronico. L'inibizione del riassorbimento delle norepinefrine sembra essere importante per gli effetti analgesici su questi pazienti. Sembra che i benefici siano indipendenti dalla condizione di depressione di un paziente. Le evidenze per determinare se questi agenti migliorano la condizione funzionale sono insufficienti. In base ad evidenze limitate, SSRI e trazodone non sembrano ridurre il dolore in pazienti con lombalgia cronica. Ulteriori ricerche potrebbero determinare meglio i benefici e i rischi degli antidepressivi nel trattamento dei pazienti con lombalgia cronica, e verificare se gli antidepressivi possono migliorare la conduzione funzionale di questi pazienti.

Estratto da: Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain. Spine 2003;28(22):2540-2545 (Referenze Bibliografiche n. 47).