

Depresija in bolečina

Depression and pain

Blanka Kores Plesničar

Povzetek: Depresija predstavlja enega izmed vodilnih svetovnih vzrokov za obremenjenost z boleznijo. Pogosto je združena tudi z motečimi telesnimi simptomi, kot so utrujenost, motnje spanja in spremembe apetita, ter z bolečimi telesnimi simptomi, kot so bolečine v križu, glavobol, fibromialgija in drugi. Depresija in bolečina sorazmerno vzpodbujata resnost druga druge, kar nudi še veliko prostora za nadaljnje izboljšanje in spreminjanje pristopov k odpravljanju teh pridruženih simptomov.

Ključne besede: *depresija, boleči telesni simptomi, fibromialgija, celovito zdravljenje*

Abstract: Depression is one of the leading causes of global disease burden. In addition, depression is frequently associated with troublesome physical symptoms, such as fatigue, sleep disturbances and appetite changes, and also with painful physical symptoms, like back pain, headache, fibromyalgia and others. Depression and pain have a reciprocal relationship in that one heightens the severity of the other. There remains a clear room for further improvement and change in the approach to elimination of those associated symptoms.

Key words: *depression, painful physical symptoms, fibromyalgia, integrated treatment*

1 Uvod

Depresija je večplastna motnja, ki se kaže z emocionalnimi simptomi, kot so žalost, apatija, občutki krivde in depresivno razpoloženje, ter s telesnimi simptomi, ki poleg utrujenosti, sprememb apetita in spanja vključujejo tudi telesne bolečine. Najpogostejše so bolečine v vratu, prsih, abdomnu, sklepih, križu in glavobol ter gastrointestinalne težave (1, 2, 3). Bolečina je torej najpogostejši pridružen simptom pri depresivnih motnjah; čeprav ni eden izmed diagnostičnih kriterijev za depresivno epizodo, je z njo deskriptivno povezana. Pri depresivni motnji in kronični bolečini se nekateri simptomi prekrivajo, drugi, kot so anhedonija, agitacija, občutki nevrednosti in izguba samospoštovanja, pa ne.

2 Epidemiologija bolečine in telesnih simptomov pri depresiji

Prospektivne raziskave ugotavljajo dvosmerno povezavo med depresijo in bolečino, saj kronična bolečina poveča tveganje za depresivne simptome (hipoteza posledic) (4, 5, 6). Pri osebah z bolečinami se tveganje za klinično depresijo veča v odvisnosti od števila bolečinskih simptomov (6). Že pritožba o dveh bolečinskih simptomih poveča verjetnost za klinično depresijo za 6-krat v primerjavi s tistimi, ki so brez pritožb o bolečinah (7). V raziskavi Ohayona na 18 980 Evropejcih jih je od 4% tistih, ki so imeli depresivno motnjo, 43% poročalo o najmanj enem kroničnem bolečinskem simptomu, medtem ko je podobne simptome imelo le 16% oseb brez depresije (1). Tveganje za pojav depresivnega razpoloženja pri bolnikih s kronično bolečino pa je lahko povečano za 2- do 3-krat v primerjavi s tistimi brez bolečin (8). Število bolečinskih simptomov bolj napoveduje prisotnost

depresije kot resnost ali prisotnost bolečine, prisotnost depresivnih simptomov pa poveča tveganje za nastop bolečine v določenem časovnem obdobju (antecedentna hipoteza) (8). Metaanaliza 14 študij navaja, da okoli 65% bolnikov z depresijo poroča o bolečih telesnih simptomih (5). Podatki iz raziskave STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), v katero so bili vključeni bolniki z depresijo iz osnovnega zdravstva in psihiatričnih ambulant, kažejo, da je okoli 80% bolnikov tožilo o sočasnih telesnih bolečinah (9). Pregled 9 raziskav pri bolnikih z bolečinami v križu je pokazal, da jih ima depresijo 21% (10). Podobno sta ugotavljala tudi Currie in Wang v raziskavi na 118 533 prebivalcih, kjer je pogostnost depresivnih motenj naraščala vzporedno z resnostjo kroničnih bolečin v križu (11). V drugi kanadski epidemiološki raziskavi na 131 500 osebah so imeli tisti s kroničnimi bolečinami depresivno motnjo v 11,3%, tisti brez bolečin pa le v 5,3% (12).

Zdravniki pogosto menijo, da bolniki nimajo tako številnih bolečinskih simptomov, kot jih navajajo, kar lahko vodi v težave v medsebojnem sporazumevanju oz. v podcenjevanje bolečinskih simptomov. Razpršenost oz. raznolikost bolečinskih simptomov je možno opozorilo za depresijo, ki lahko v svoji klinični sliki posledično vključuje telesno šibkost, bolečine v mišicah, mrzle roke in noge, omrtvičenost, vrtoglavico, motnje vida ali sluha in občutke tujka v grlu (13). Vaccarino s sodelavci poroča, da je najpogostejši simptom »občutek utrujenosti, slabosti in izmučenosti« (13). Somatska prezentacija depresije zmanjša prepoznavnost depresije od 75% na 25%. Somatski simptomi, kot so utrujenost, sprememba apetita ali telesne mase in psihomotorična agitacija, so pomembni pokazatelji depresije tako pri bolnikih s kronično bolečino kot pri tistih brez nje (3).

Obsežne bolečine oz. boleče percepcije pogosto vodijo v nepotrebne diagnostične (tudi invazivne) postopke, ki lahko povzročijo jatrogene

komplikacije in dolgotrajne nezmožnosti. Torej ni pomembno, da povprašamo o bolečih telesnih simptomih samo bolnike z depresivno motnjo, temveč o depresivnem razpoloženju in pomanjkanju uživanja v prijetnih stvareh povprašamo tudi tiste, ki navajajo bolečinske simptome. Kadar imamo za bolnika malo časa, je smiselno uporabiti le dve vprašanji: »Ali ste se v zadnjem mesecu počutili potlačene, depresivne ali obupane? Ali ste v zadnjem mesecu čutili le malo zanimanja ali ugodja pri različnih opravilih« (14)?

3 Pomembnost prepoznave komorbidne depresije in telesne bolečine

Povezava med depresijo in bolečimi telesnimi simptomi negativno vpliva na potek zdravljenja in funkcioniranje bolnikov s temi sočasnimi simptomi. Bolečine še dodatno učinkujejo na depresivne simptome, saj podaljšajo trajanje in povečajo resnost depresivnih motenj, istočasno pa bolniki odlagajo obisk pri psihiatru, saj so telesne pritožbe pogosto tudi edine pritožbe teh bolnikov. Remisijo s prvim antidepresivom doseže približno ena tretjina depresivnih bolnikov, zamenjava antidepresiva pa včasih prinese še dodatne odstotke v doseganju remisije (15). »Zlati standard« zdravljenja bolnikov z depresivnimi motnjami je remisija in ne le odzivnost na zdravljenje, ki je sicer pomemben ne pa tudi končni cilj zdravljenja. Bolniki, ki dosežejo remisijo, imajo boljšo prognozo, manjše tveganje za relaps, boljše funkcionirajo, in manj uporabljajo zdravstvene službe (16). Depresivni bolniki z bolečino imajo slabšo remisijo depresivne motnje in za njeno doseganje potrebujejo daljši čas (17). V dveh 9- tedenskih raziskavah antidepresivnega zdravljenja so pri depresivnih bolnikih, ki so dosegli manj kot 50% izboljšanje bolečin, opazovali 18% stopnjo remisije v primerjavi s 36% stopnjo remisije pri tistih, ki so dosegli več kot 50% stopnjo izboljšanja bolečinskih simptomov (18). Podobno je Geerlings s sodelavci prikazal, da imajo bolniki z bolečino in depresijo v primerjavi z bolniki, ki imajo samo depresijo, slabšo prognozo (9% oziroma 47% stopnja ozdravitve) (3). Presejanje za telesne in bolečinske simptome pred pričetkom antidepresivnega zdravljenja je torej ključnega pomena za doseganje remisije depresivnih bolnikov.

4 Nevrobiološka povezava med depresijo in bolečino

Lahko govorimo o treh modelih bolečine: periferni, nevropatični in centralni, ki so vsi do določene mere neposredno povezani z depresivno motnjo (19). Periferno bolečino povzročajo vnetja ali mehanske okvare (artritis, šport). Razlog za nevropatično bolečino so okvare perifernih živcev (diabetična periferna nevropatija), medtem ko je centralna bolečina (fibromialgija, sindrom razdražljivega črevesja, kronični tenzijski glavobol) posledica sprememb v procesiranju bolečine (19). Tukaj je komorbidnost z depresijo najpogostejša.

Serotonin in noradrenalin sta nevrottransmiterja z ascendentnimi potmi v možgansko skorjo in limbične predele, kjer vplivata na številne emocionalne in telesne funkcije, ter z descendentnimi potmi v hrbtenjačo, kjer sodelujeta v supresiji bolečine (20). Hipoteza etiologije depresije oz. vloga serotoninskega in noradrenergičnega sistema je že dolgo znana, prav tako je znana učinkovitost antidepresivov, ki

delujejo na enega ali oba omenjena nevrottransmiterja. S serotoninskim in noradrenergičnim sistemom pa je povezana tudi bolečina, npr. nevropatična bolečina z večjo ekscitacijo in zmanjšano inhibicijo ascendentnih bolečinskih poti (21). Descendentne inhibitorne bolečinske poti (s serotoninom in noradrenalinom) modulirajo ascendentne signale in vplivajo na bolečino (povečanje razpoložljivega serotonina in noradrenalina lahko vzpodbuja centralno inhibicijo bolečine). Serotonin in noradrenalin imata v nadzorovanju bolečine namreč večplastno vlogo in sta del notranjega analgetičnega sistema. Serotonin npr. inhibira sproščanje substance P v inhibitornih descendentnih poteh in vpliva na delta spanje (22).

5 Primer: Fibromialgija

Fibromialgija je kronična bolečinska motnja, ki je opredeljena kot vsaj tri mesece trajajoča bolečina, ki je v določeni kombinaciji prisotna na vsaj 11 od 18 specifičnih bolečinskih točk v telesu (23). Prizadene od 5 do 6% bolnikov v ambulantah družinskih zdravnikov, za njo trpi 2% Američanov (24).

Bolniki s fibromialgijo se pogosto pritožujejo nad slabim spanjem in utrujenostjo z bolečinami na več mestih. Bolečine opisujejo kot pekoče, globoke in neprijetne, podobno kot pri gripi. Značilno za fibromialgijo je, da se bolniki po spanju lahko počutijo celo slabše (25). Prav tako pogosto tožijo nad kognitivnimi težavami, ki jih podporne skupine bolnikov s fibromialgijo imenujejo »fibrofog oz. fibromegla« (26). Bolniki imajo lahko spominske težave, težave s priklicom besed (iščeje besede), slabo koncentracijo, občutke upočasnjenosti, kar se vse lahko ojača v stresnem delovnem okolju, slabem in mrzlem vremenu, ob slabem spancu, nihanju hormonov ali ob telesni neaktivnosti (22, 26). Nekateri bolniki menijo, da so njihove kognitivne težave celo bolj neprijetne od telesnih simptomov (22). Sočasno pridruženi so tudi simptomi jutranje otrdelosti, glavobol, razdražljivo črevesje in mehur, sindrom temporomandibularnega sklepa, sindrom nemirnih nog, bolečine v prsih in Raynaudov sindrom (22). Fibromialgija je zato zelo neprijetno in invladizirajoče stanje, ki zahteva ustrezno zdravljenje.

Dejavniki, ki prispevajo k fibromialgiji, so genski in biološki (motnje v delovanju nevroendokrinega sistema in avtonomnega živčevja) ter zunanji, kot so različni stresorji ali poškodbe. Spremembe v centralnem procesiranju senzornega vtoka so najnovejši dejavnik tveganja, ki pripomorejo k glavnim simptomom fibromialgije, to je k vztrajni razširjeni bolečini in povečani bolečinski občutljivosti (27, 28).

Fibromialgija je tesno povezana z depresivnimi in emocionalnimi simptomi in z osebno ali družinsko anamnezo depresije ter z antidepresivnim zdravljenjem (27). Morda sodi v skupino motenj afektivnega spektra (ASD – Affective Spectrum Disorder), ki si delijo eno ali več fizioloških abnormnosti (ASD hipoteza) (28, 29). Prisotnost psihiatričnih simptomov pomembno vpliva na resnost in potek fibromialgije. Huje izražena depresija in anksioznost sta povezani z večjim številom telesnih simptomov in s slabšim funkcioniranjem (27). Velika ameriška zavarovalniška raziskava je pokazala, da so bile v vzorcu 33176 bolnikov s fibromialgijo pogostejše istočasno prisotne motnje spanja ter depresivne in anksiozne motnje kot v podobno velikem vzorcu oseb brez fibromialgije (25).

Fibromialgija je lahko povezana s stresnimi motnjami, za katere je značilno abnormno funkcioniranje osi, kot je nezmožnost supresije

kortizola, kar najdemo tudi pri nekaterih duševnih motnjah, najpogosteje pri depresiji (28). Bolniki s fibromialgijo imajo lahko motene cirkadiane ritme osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnici (22, 28). Prisotne so tudi spremembe funkcioniranja avtonomnega živčevja (zmanjšana mikrocirkularna vazokonstrikcija, hipotenzija, spremembe v srčnem ritmu in motnje spanja, ter kronična simpatična aktivacija), kar vodi v krepitev oziroma širitev bolečine (30, 31, 32). Pri fibromialgiji je prisotna tudi povečana občutljivost na številne dražljaje po modelu centralne senzitivacije (28). Prisotni so povečana vzdražnost nevronov hrbtnjače, kar signalizira bolečino celo pri običajno prijetnih dražljajih (alidonia), abnormnost centralnega procesiranja, disfunkcionalne descendente inhibitorne poti ter zmanjšana transmisija serotonina in noradrenalina v hrbtnjači (28). Bolniki s fibromialgijo imajo znižano koncentracijo triptofana in serotonina v likvorju in plazmi ter spremembe v serotoninskem transporterju (polimorfizme) (22, 33, 34). Morda obstaja gensko tveganje za razvoj fibromialgije, ki bi lahko bilo tudi dejavnik tveganja za depresivno motnjo in sindrom razdražljivega črevesja (28).

Le razumevanje patofiziologije fibromialgije in sočasnih psihiatričnih motenj lahko vodi do izbire najbolj ustreznega zdravljenja. Farmakoterapija ima pomembno vlogo v zdravljenju fibromialgije, najučinkovitejši programi pa jo združujejo z nefarmakološkimi pristopi. Največ dokazov za učinkovitost v zdravljenju fibromialgije podpira triciklične antidepresive, zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina oz. dvojno delujoče antidepresive (duloksetin, milnacipran) in $\alpha_2\delta$ ligande (pregabalin, gabapentin) (19, 35, 36, 37). Dvojno delujoči antidepresivi povečujejo serotonergično in noradrenergično aktivnost vzdolž analgetičnih descendntnih poti v hrbtnjači, kar nato inhibira navzgor potekajoči prenos bolečine (15). V randomiziranih nadzorovanih kliničnih študijah sta duloksetin in milnacipran izkazala učinkovitost v zdravljenju fibromialgije (36, 37). Ob zmanjšanju fibromialgične bolečine so izzveneli tudi drugi simptomi fibromialgije, kot so utrujenost, otrdelost, bolečnost in slabša kakovost življenja. Ti učinki so bili neodvisni od vpliva na depresivne simptome (15). Pregabalin in gabapentin verjetno učinkujeta preko sproščanja določenih nevrottransmiterjev, npr. substance P, glutamata in drugih ekscitatornih aminokislin, ki vzpodbujajo prenos bolečine (36). Med antidepresivi SSRI je nekaj pozitivnih dokazov za učinkovitost fluoksetina in paroksetina (38), potrebni pa so višji odmerki kot v zdravljenju depresije, verjetno za doseganje noradrenergične učinkovitosti.

V klinični praksi se je potrebno izogibati nesteroidnim antirevmatikom in opioidom, ki so sicer koristni v blaženju akutne in periferne oz. nociceptivne bolečine (osteoartritis), niso pa učinkoviti pri centralni ali nevropatični bolečini (22).

Nefarmakološki pristopi so predvsem namenjeni lajšanju posledic bolečine. Največ pozitivnih dokazov je za edukacijo, aerobno telesno vadbo in kognitivno vedenjsko terapijo, manj pa za treninge moči in hipnoterapijo; dokazov za koristnost injekcij v boleče točke ni (19).

7 Praktični primer

54-letna ženska je v zadnjih dveh letih že večkrat obiskala svojega osebnega zdravnika. Tožila je nad bolečinami v ramenskih sklepih in v križu. Klub običajnim diagnostičnim postopkom ni bilo najti

neposrednega vzroka za te težave. Zdravnik ji je predpisal nesteroidni antirevmatik naproksen. Ni ji pomagal. Bila je nespečna in nezadovoljna. Ob ponovnem obisku je prejela recept za midazolam. Tri tedne je spala, kasneje pa več ne. Pojavile so se bolečine po celem telesu, kamor se je pritisnila, jo je bolelo, posebno hudo je bilo v rokah. Stalna utrujenost in pomanjkanja volje sta ji onemogočala uspešno opravljanje službe. Kljub uspešni karieri si je želela, da bi ostala kar doma. Imela je občutek, da ji nihče ne more pomagati ob tem telesnem trpljenju. Nobene volje ni več imela, strah jo je bilo, kaj bo prinesel naslednji dan, izogibala se je ljudem.

Točke pozornosti:

- bolečine v rokah, križu,
- utrujenost in nespečnost
- pomanjkanje volje in energije
- pritožba samo o telesnih simptomih
- prejela je NSAR in midazolam.

Kaj smo spregledali:

- nismo je vprašali o razpoloženju in o veselju do izvajanja aktivnosti, ki jih je prej z veseljem opravljala
- nismo pomislili na komorbidno depresijo in boleče telesne simptome
- zato je bila neustrezno zdravljenja.

7 Sklep

Povezava med depresijo in bolečino ali bolečimi telesnimi simptomi negativno vpliva na potek zdravljenja in funkcioniranje bolnikov s temi komorbidnimi stanji. Učinkovito zdravljenje depresije lahko pozitivno vpliva na zmanjšanje ali umik emocionalnih in telesnih simptomov depresije. Farmakoterapija in nefarmakološke strategije lahko pozitivno vplivajo tudi na fibromialgijo, ki je tesno povezana z depresivnimi in anksioznimi simptomi.

8 Literatura

1. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 12:5-9.
2. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord* 2006; 92:185-93.
3. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37: 23-30
4. Bonnewyn A, Katona C, Bruffaerts R, Haro JM, de Graaf R, Alonso J, Demyttenaere K. Pain and depression in older people: comorbidity and patterns of help seeking. *J Affect Disord* 2009; 117: 193-6.
5. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-45.
6. Dworkin S, VonKorff M, LeResche L. Multiple pains and psychiatric disturbances: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 239-44.
7. Chou KL, Chi I. Reciprocal relationship between pain and depression in elderly Chinese primary care patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 945-52.
8. Reid MC, Williams CS, Concato J, Tinetti ME, Gill T. Depressive symptoms as a risk factor for disabling back pain in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1710-7.
9. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH, McClintock SM, Wisniewski SR, Davis L, Luther JF, Zisook S, Fava M. Pain in depression: STAR*D study findings. *J Psychosom Res* 2007; 63: 113-22.

10. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain* 1992; 50: 5-13.
11. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004; 107: 54-60.
12. Munce SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics* 2007; 48: 394-9.
13. Vaccarino AL, Sills TL, Evans KR, Kalali AH. Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2008; 110: 270-6.
14. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12:439-45.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1231-42.
16. Kroenke K, Shen J, Oxman TE, Williams JW Jr, Dietrich AJ. Impact of pain on the outcomes of depression treatment: results from the RESPECT trial. *Pain* 2008; 134: 209-15.
17. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 591-7.
18. 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.
19. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 25-9.
20. Delgado PL. Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12:16-9.
21. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-45.
22. Krypel LK. Fibromyalgia: a review of its pathophysiology and drug treatment. *J Pharm Pract* 2009; 22: 6-16.
23. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
24. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1219-25.
25. Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver JL. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 304-13.
26. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 20-4.
27. Arnold LM. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 14-9.
28. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 6-13.
29. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-52.
30. Vaeršy H, Qiao ZG, Mškrkid L, Fšrre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989; 16: 1460-5.
31. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 239-46.
32. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1966-71.
33. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Mascia G, Fabbrini L, Italiani P, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R99.
34. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-8.
35. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 499-511.
36. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al.; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.
37. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 1: 483-90.