

Adam Miller¹, Jolanta Rabe-Jabłońska²

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu zespołów bólowych

Antidepressants in the treatment of pain syndromes

¹ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Leki przeciwdepresyjne są od wielu lat stosowane w leczeniu różnych zespołów bólowych. Mechanizm działania przeciwbólowego nadal jest niejasny. Najprawdopodobniej składają się na ten efekt: wpływ na układ serotonergiczny, noradrenergiczny, dopaminergiczny, GABA-ergiczny i opioidowy, hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny, blokowanie receptora NMDA oraz kanałów jonowych. Działanie przeciwbólowe trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) zostało udowodnione. Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny pomimo lepszej tolerancji wydają się nie być szczególnie efektywne w leczeniu bólu. Wyniki badań kontrolowanych dotyczących inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna) sugerują, że leki te są równie skuteczne w leczeniu bólu jak TLPD a lepiej tolerowane. Efekt analgetyczny wydaje się być niezależny od działania przeciwdepresyjnego.

Summary

Antidepressant drugs have been used for many years to treat various pain syndromes. The mechanism of analgesic action is still unclear. The following factors most likely contribute to this effect: interfering with noradrenergic, serotonergic, dopaminergic, GABA-ergic and opioid systems, adenosine reuptake inhibition, blocking of the NMDA receptor and ion channels. Analgesic action of tricyclic antidepressants (TcA) have been proven. In spite of their improved tolerance, selective serotonin reuptake inhibitors do not appear to be particularly effective in the treatment of pain. Recently, a number of controlled trials with selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, such as venlafaxine, milnacipran and duloxetine, suggest that these drugs are as effective in relieving pain as TcA and better tolerated. The analgesic effect of antidepressants seems to be independent of their antidepressant effect.

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, zespoły bólowe

Key words: antidepressants, pain syndromes

Pierwsze doniesienie, autorstwa Paoliego i wsp., dotyczące przeciwbólowego działania leków przeciwdepresyjnych zostało opublikowane w 1960 roku (44). Do tej pory przedstawiono wyniki wielu badań, w tym randomizowanych, podwójnie ślepych, zarówno na modelach zwierzęcych jak i przeprowadzonych wśród ludzi, dotyczących analgetycznego działania leków przeciwdepresyjnych

z różnych grup. O ile skuteczność działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych została potwierdzona o tyle mechanizm powodujący to działanie nadal nie do końca jest wyjaśniony (35). Wcześniejsze teorie próbujące wytłumaczyć to zjawisko kładły nacisk głównie na afektywny aspekt bólu i zakładały, że leki przeciwdepresyjne (10):

- redukują ból jako jeden z objawów depresji
- zwiększają tolerancję na ból poprzez leczenie depresji
- działanie przeciwbólowe jest elementem efektu sedatywnego leków przeciwdepresyjnych.

Obecnie uważa się, że oprócz wyżej wymienionych aspektów leki przeciwdepresyjne posiadają same w sobie właściwości analgetyczne i ich działanie przeciwbólowe jest również niezależne od efektu przeciwdepresyjnego. Pojawia się zwykle wcześniej niż spodziewany efekt przeciwdepresyjny, a dawka oraz stężenie leku w surowicy, przy której następuje zmniejszenie nasilenia bólu są niższe niż stosowane w leczeniu depresji (35, 61).

Mechanizm działania antynocycyptywnego leków przeciwdepresyjnych w aspekcie biochemicznym nadal jest niewyjaśniony. Uproszczeniem, a nawet obarczona dużą niepewnością według niektórych autorów jest hipoteza monoaminergiczna, zakładająca, że efekt analgetyczny związany jest ze zwrotnym hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT) (4, 28, 29). Nie jest również do końca jasne na jakim etapie drogi przewodzenia bólu działają leki przeciwdepresyjne. Korzeniewska-Rybicka i Płaźnik stwierdzili na modelu zwierzęcym brak działania analgetycznego przy podaniu leków śródooponowo oraz działanie przeciwbólowe przy podaniu dokomorowym. Obserwacja ta jest zgodna z hipotezą, że leki przeciwdepresyjne modulują przewodzenie bólu głównie nadrdzeniu (w obrębie wzgórza, podwzgórza, układu limbicznego i kory) (31). Bardzo prawdopodobnym mechanizmem działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych jest blokowanie receptora glutamatergicznego NMDA, interakcje z układem opioidowym, zahamowanie wychwytu zwrotnego adenozy, aktywacja układu GABA-ergicznego, blokowanie kanałów jonowych (Na^+ , Ca^{2+}), otwieranie kanałów K^+ , aktywacja białka G (10). Sugeruje się również, że leki przeciwdepresyjne wpływają na przewodzenie bólu poprzez zmniejszenie ekspresji tumor necrosis factor- α – TNF- α w neuronach noradrenergicznych miejsca sinawego i hipokampa, powodując zwiększenie uwalniania noradrenaliny biorącej udział w hamowaniu czucia bólu (40). Tsaj opublikował w 2005 roku hipotezę zakładającą udział mózgowopochodnego czynnika neurotropowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) w efekcie analgetycznym leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego. Leki te zwiększają stężenie BDNF, który bezpośrednio ma hamować przewodzenie czucia bólu w rogach tylnych rdzenia oraz wpływać na plastyczność synaptyczną i uwalnianie neurotransmiterów (67).

Właściwości analgetyczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) znane są od ponad 40 lat. Jest to najlepiej zbadana i opisana grupa leków przeciwdepresyjnych pod względem działania przeciwbólowego. Uważa się, że wszystkie wyżej wspomniane mechanizmy działania analgetycznego dotyczą

TLPD. Przeciwbólowe działanie TLPD udowodniono w kilkudziesięciu badaniach randomizowanych, podwójnie ślepych z grupą kontrolną placebo. Badania te dowodzą skuteczności TLPD w leczeniu polineuropatii (w tym cukrzycowej), neuralgii po półpaścu, zespołów bólowych po mastektomii, bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, bólu poudarowego, napięciowego i migrenowego bólu głowy oraz atypowego bólu twarzy. Wyniki badań dotyczących skuteczności TLPD w leczeniu bólu stawów oraz tzw. „ból krzyża” (*low back pain, LBP*) są niejednoznaczne (10, 35, 62). TLPD okazały się być nieskuteczne w leczeniu neuropatii obwodowej w przebiegu zakażenia wirusem HIV, co może być związane ze współistniejącym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Również działanie TLPD w leczeniu bólu po uszkodzeniu rdzenia kręgowego nie przewyższało efektu placebo (62). TLPD powodowały istotnie większą poprawę niż placebo we wszystkich ocenianych parametrach u pacjentów z fibromialgią (nasilenie bólu, zmęczenie, sen, bolesność uciskowa, poranna sztywność). Największą poprawę stwierdzono w zakresie zaburzeń snu, co należy wiązać z sedatywnym działaniem TLPD (33).

Celem oceny skuteczności leczenia przeciwbólowego powszechnie stosuje się wskaźnik NNT – *numbers needed to treat*. NNT określa liczbę pacjentów poddanych leczeniu danym lekiem, przy której u jednego z nich następuje zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych o co najmniej 50%. NNT wyliczane jest tylko na podstawie wyników badań randomizowanych, z placebo. NNT dla TLPD w leczeniu bólu obwodowego neuropatycznego (z wyłączeniem neuropatii spowodowanej HIV) wynosi 2,3 (2,1–2,7) (62). Oznacza to, że poprawa zdefiniowana jako zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% występuje u ok. 40–45% leczonych TLPD.

Zauważono różnice w skuteczności działania przeciwbólowego TLPD w zależności od stopnia hamowania wychwytu zwrotnego 5HT lub NA. NNT dla leków działających w sposób zrównoważony na układ serotonergiczny i noradrenergiczny (np. imipramina, amitryptylina) wynosi 2,2 (1,9–2,6). Natomiast leki działające bardziej wybiórczo (np. klomipramina – na układ serotonergiczny, a dibenzepina i dezypramina – na układ noradrenergiczny) wykazywały mniejszą skuteczność NNT = 2,5 (2,1–3,3) (62). Biorąc pod uwagę NNT, TLPD są najskuteczniejszą grupą leków w leczeniu bólu w przebiegu polineuropatii (30). Najczęściej badanym TLPD była amitryptylina stosowana w średniej dawce od 50 do 100 mg/dobę (62).

Oceniając skuteczność działania przeciwbólowego TLPD, badacze sporadycznie zajmowali się efektem przeciwdepresyjnym leczenia. Najczęściej rozpoznanie depresji było podstawą do wykluczenia z badania. Bair znalazł tylko 14 badań randomizowanych, podwójnie ślepych z placebo dotyczących skuteczności TLPD w leczeniu bólu przewlekłego, w których analizowano czy zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszy poprawa stanu psychicznego. W 13 badaniach działaniu przeciwbólowemu towarzyszył efekt przeciwdepresyjny (5).

TLPD blokując receptory muskarynowy, histaminowy, α_1 -adrenergiczny, wywołują liczne objawy niepożądane, w wyniku których leki te często są źle tolerowane i odstawiane pomimo skutecznego działania antynocycetywnego. Nowsze

leki przeciwdepresyjne, działające bardziej selektywnie są lepiej tolerowane, ale ze względu na ową selektywność często mniej skuteczne w leczeniu bólu.

Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) w sześciu na siedem opublikowanych badań porównawczych z TLPD okazały się być mniej skuteczne w leczeniu bólu. Badanie, w którym fluoksetyna stosowana w dawce 20 mg/d była skuteczniejsza niż amitryptylina (25 mg/d) w ocenie ekspertów cechuje się znaczną metodologiczną niedoskonałością (38).

Badania randomizowane, podwójnie ślepe z placebo lub TLPD, oceniające działanie analgetyczne SSRI przynoszą niejednoznaczne, często rozczarowujące wyniki. Moja i wsp. dokonali metaanalizy 13 badań (636 osób badanych) dotyczących zastosowania SSRI w profilaktyce migreny i napięciowego bólu głowy. Po 2 miesiącach leczenia SSRI nie były skuteczniejsze niż placebo w leczeniu migreny. Pacjenci z napięciowym bólem głowy przyjmujący SSRI częściej niż stosujący TLPD zażywali inne leki przeciwbólowe oraz dłużej w ciągu dnia odczuwali dolegliwości bólowe (39).

Saper badał skuteczność działania przeciwbólowego fluoksetyny u 122 pacjentów z przewlekłym codziennym bólem głowy (ang. *chronic daily headache* – CDH) lub migreną. Fluoksetyna podawana w dawce 40 mg/dobę przez 16 tyg. okazała się być statystycznie znamienne bardziej skuteczna od placebo od trzeciego miesiąca leczenia u pacjentów z CDH, natomiast równie mało skuteczna jak placebo przez cały czas trwania badania u pacjentów z migreną (50). W badaniu otwartym wśród 48 pacjentów z CDH, leczonych paroksetyną (10–50 mg/d) przez okres od 3 do 9 miesięcy aż u 92% liczba dni z bólem zmniejszyła się o ponad 50% (18).

W leczeniu neuropatii cukrzycowej w 2 badaniach krzyżowych przeprowadzonych na mało licznych grupach (odpowiednio 19 i 15 osób) paroksetyna i citalopram (oba leki w dawce 40 mg/d) okazały się być skuteczniejsze niż placebo. Skuteczność paroksetyny porównywano również z imipraminą. U pacjentów, u których odpowiedź na paroksetynę była gorsza niż na imipraminę stwierdzono niższe stężenie SSRI niż u pacjentów z podobną odpowiedzią na oba leki (59, 60). W badaniu z fluoksetyną w neuropatii cukrzycowej na większej grupie (46 badanych) efekt przeciwbólowy leku (40 mg/d) był równy efektowi placebo. W podgrupie ze współistniejącą depresją stwierdzono większą, lecz nieistotną statystycznie, poprawę w porównaniu z grupą placebo (37).

Niejednoznaczne są wyniki badań działania przeciwbólowego SSRI u osób z rozpoznaniem fibromialgii. Wolfe nie stwierdził różnicy w zmianie nasilenia bólu pomiędzy grupą otrzymującą przez 6 tygodni fluoksetynę ($n = 15$) w dawce 20 mg/d a grupą placebo ($n = 9$) (71). Goldenberg porównując działanie przeciwbólowe fluoksetyny w dawce 20 mg/d, amitryptyliny w dawce 25 mg/d i placebo stwierdził, że leki były podobnie skuteczne i skuteczniejsze niż placebo. Najsilniejszy efekt analgetyczny odnotowano w grupie, która otrzymywała amitryptylinę i fluoksetynę jednocześnie. Badanie to jednak było przeprowadzane na grupie liczącej tylko 19 osób (20). W badaniu Arnolda prowadzonym na najliczniejszej grupie (60 pacjentek) fluoksetyna stosowana przez 12 tygodni w zmiennej dawce od 10 do 80 mg/d okazała się być skuteczniejsza niż placebo ($p = 0,002$) (2).

Nørregaard, po 8 tygodniach leczenia, nie stwierdził lepszego działania citalopramu niż placebo u pacjentów z fibromialgią, zarówno w zakresie odczuwanego bólu, jak i poprawy nastroju czy też snu (41). Anderberg, stosując citalopram w dawce od 20 do 40 mg/d wśród 35 badanych z fibromialgią, zauważyła po 8 tygodniach leczenia istotną statystycznie przewagę działania analgetycznego ($p < 0,05$) i przeciwdepresyjnego ($p < 0,01$) citalopramu nad placebo (1).

Rani, porównując analgetyczne właściwości fluoksetyny (20 mg/d) z amitrypytyliną (25 mg/d) oraz placebo u pacjentów cierpiących na ból reumatyczny wykazał, że SSRI jest najskuteczniejsza i lepiej tolerowana niż amitrypytylina (45). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia bólu mięśniowo-szkieletowego ("*low back pain*") oraz bóle odcinka szyjnego kręgosłupa pomiędzy amitrypytyliną (50–75 mg/d) a fluoksetyną (20 mg/d), stosowanymi przez 6 tygodni. W grupie leczonej TLPD stwierdzono poprawę u 14 na 17 badanych (82%), a wśród leczonych SSRI – u 14 na 18 badanych (77%). Rozpoznanie zaburzeń depresyjnych lub lękowych było kryterium wykluczającym z badania. (55).

Statystycznie większą poprawę, w porównaniu z placebo, uzyskano u pacjentów z bólem niekardiogenego pochodzenia, zlokalizowanym w klatce piersiowej, leczonych sertralina w dawce 50 mg/d przez 8 tygodni ($n=30$) (69).

Sretralina okazała się nieznacznie skuteczniejsza (ale nieistotnie statystycznie) niż placebo w leczeniu przewlekłego bólu miednicy u kobiet. Badanie to było jednak przeprowadzone na małej, 23-osobowej grupie (14). W podobnym badaniu u mężczyzn zauważono znacznie większe zmniejszenie nasilenia i częstości dolegliwości w grupie otrzymującej lek. Różnica była nieistotna statystycznie, ale sami autorzy przyczynę otrzymania takiego wyniku analizy statystycznej upatrują w zbyt małej liczebności grupy (14 badanych) (34).

Turkington stosował fluwoksaminę (średnia dawka 150 mg/d, $n = 21$) albo placebo ($n = 21$) u pacjentów cierpiących na prostatodynię. Lek skuteczniej niż placebo zniósł odczucie bólu ($p = 0,01$), niezależnie od działania przeciwdepresyjnego (68).

Działanie przeciwbólowe escitalopramu oceniano tylko na modelu zwierzęcym (test formalinowy). Escitalopram był istotnie skuteczniejszy niż substancja obojętna, podobnie jak dezypramina, wenlafaksyna i duloksetyna. R-citalopram nie wykazał działania analgetycznego (49).

Badania dotyczące działania przeciwbólowego antagonistów receptorów $5HT_{2A}$ oraz wychwyty zwrotnego serotoniny (trazodon i nefazodon) przyniosły mało zachęcające rezultaty. Trazodon (1 mg/kg/d, $n=35$) okazał się być skuteczniejszy niż placebo tylko w profilaktyce migreny u dzieci (6). Natomiast efekt przeciwbólowy trazodonu w leczeniu bólu przewlekłego w przebiegu pourazowego uszkodzenia rdzenia (150 mg/d, $n = 18$) (11), reumatoidalnego zapalenia stawów (1,5 mg/kg/d, $n = 47$) (19), LBP (200 mg/d, $n = 42$) (23) i zespołu piekących ust (*burning mouth syndrome*) (200 mg/d, $n = 37$) (64) nie przewyższał efektu placebo, a powodował u wielu pacjentów objawy uboczne, będące powodem odstawienia leku nawet u 40% badanych (23, 64). Nie ma opublikowanych wyników badań randomizowanych, podwójnie ślepych z placebo dotyczących działania przeciwbólowego nefazodonu. Goodnick w badaniu otwartym uzyskał istotne statystycznie

zmniejszenie nasilenia bólu u pacjentów z neuropatią cukrzycową leczonych nefazodonom (średnia dawka –340 mg/d, n = 10) [24]. W otwartym 12-tygodniowym badaniu dotyczącym profilaktyki CDH za pomocą nefazodonu (n = 52; średnia dawka 300 mg/d) stwierdzono istotną poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów bólu głowy. W ostatnich 4 tygodniach leczenia u 71% pacjentów, którzy ukończyli badanie nastąpiło zmniejszenie wskaźnika bólu głowy (natężenie × czas trwania) o co najmniej 50%, a u 59% poprawa wynosiła co najmniej 75% (50). W badaniu na modelu zwierzęcym stwierdzono, że przewlekłe (2 tygodnie) podawanie nefazodonu spowodowało oprócz efekty analgetycznego i przeciwdepresyjnego, zwiększenie ekspresji receptora mu-opioidowego w korze czołowej, zakręcie obręczy, jądrze grzbietowym szwu oraz istocie szarej okołowodociągowej. Wskazuje to na zaangażowanie układu opioidowego w działanie analgetyczne nefazodonu (42).

Skuteczność działania przeciwbólowego bupropionu (inhibitora zwrotnego wychwyty noradrenaliny i dopaminy) oceniono tylko w jednym badaniu randomizowanym, podwójnie ślepy z placebo. W 12-tygodniowym badaniu uczestniczyło 41 osób, u których występował ból neuropatyczny (depresja była kryterium wykluczającym). 19 badanych otrzymywało przez pierwsze 6 tygodni bupropion SR (150–300 mg/d), a przez kolejne 6 tygodni placebo. W drugiej grupie (n = 21) stosowano w pierwszym okresie badania placebo, a w drugim bupropion SR (150–300 mg/d). Efekt analgetyczny leku był istotnie statystycznie silniejszy niż placebo już od drugiego tygodnia i narastał wraz czasem leczenia. Po przestawieniu pacjentów w 42 dniu badania z leku na placebo i odwrotnie, ból w grupie otrzymującej wcześniej lek powrócił, natomiast uległ zmniejszeniu w grupie leczonej bupropionem od 7 tygodnia badania. Od 10 tygodnia różnica w nasileniu dolegliwości bólowych była istotna statystycznie. Być może właściwości analgetyczne bupropionu wynikają z działania na układ noradrenergiczny i dopaminergiczny (57).

Doniesienia dotyczące antynocycyptycznego efektu reboksetyny (inhibitor zwrotnego wychwyty noradrenaliny) są nieliczne. Do tej pory opublikowano tylko opisy kazuistyczne potwierdzające skuteczność reboksetyny w leczeniu fibromialgii oraz LBP (32). Działanie analgetyczne reboksetyny (w dawce 4 mg/d) oceniano w krzyżowym badaniu eksperymentalnym u 24 zdrowych ochotników, którym podrażniano skórę kapsaicyną. Lek istotnie bardziej łagodził ból niż placebo, zarówno w ocenie subiektywnej (skala wizualno-analogowa), jak i w ocenie obiektywnej (potencjały somato-sensoryczne wywołane laserem) (56).

Brak jest jakichkolwiek doniesień, nawet kazuistycznych odnośnie analgetycznego efektu tianeptyny.

Opublikowano wyniki tylko jednego badania randomizowanego, podwójnie ślepego z placebo, w którym oceniano działanie przeciwbólowe selektywnego inhibitora wychwyty monoaminooksydazy – moklobemidu i porównywano z amitrypyliną. 130 kobiet cierpiących na fibromialgię (zaburzenia psychiatryczne były kryterium wykluczającym) otrzymywało przez 12 tygodni moklobemid (450–600 mg/d), amitrypylinę (25–37,5 mg/d) albo placebo. U pacjentek leczonych amitrypyliną uzyskano poprawę we wszystkich używanych skalach oceniających różne aspekty

zaburzonego funkcjonowania u chorych na fibromialgię (m.in. ból, jakość i ilość snu, uczucie zmęczenia). W grupie, która otrzymywała moklobemid uzyskano poprawę w zakresie nasilenia bólu, ale lek uznano za nieskuteczny w leczeniu fibromialgii z powodu braku poprawy zaburzeń snu (27).

Skuteczność analgetyczną mirtazapiny (leku przeciwdepresyjnego noradrenergicznego i specyficznie serotonergicznego) oceniano w dwóch badaniach randomizowanych, podwójnie ślepych – jednym z amitryptyliną i drugim, krzyżowym z placebo wśród pacjentów z przewlekłym, napięciowym bólem głowy. Po 6 miesiącach leczenia mirtazapina (30 mg/d) okazała się być podobnie skuteczna jak amitryptylina (25 mg/d), przy czym mirtazapina była zdecydowanie lepiej tolerowana (36). Mirtazapina (15–30 mg/d) skuteczniej niż placebo zmniejszała częstość, nasilenie oraz intensywność bólu głowy (7). W badaniu otwartym dotyczącym skuteczności mirtazapiny w leczeniu fibromialgii po 6 tygodniach stwierdzono u większości z 26 pacjentów zmniejszenie nasilenia objawów fibromialgii co najmniej o 40%, ze współtowarzyszącym efektem przeciwdepresyjnym (48).

Na podstawie badań na modelach zwierzęcych stwierdzono, że efekt antynocyceptywny mirtazapiny związany jest z jej działaniem na receptory serotonergiczne, adrenergiczne oraz podtyp κ_3 receptorów opioidowych. Podanie antagonistów receptorów serotonergicznym – metergoliny oraz α_2 -noradrenergicznych – joihimbiny hamowało przeciwbólowe działanie mirtazapiny. Efekt ów był potencjalizowany przez agonistę receptora opioidowego κ_3 (54). Zauważono, że istnieje „okno terapeutyczne” działania analgetycznego mirtazapiny – podawana w dawce 1 do 7,5 mg/kg powodowała efekt przeciwbólowy zależny od dawki, ale gdy dawka przekraczała 10 mg/kg – ów efekt stopniowo zanikał (53).

Ze względu na wspomniany już silniejszy efekt analgetyczny TLPD działających równomiernie na układ serotonergiczny i noradrenergiczny niż selektywnie na jeden z tych układów, duże nadzieje wiąże się z potencjalnym działaniem przeciwbólowym inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI). Badanie na modelu zwierzęcym wskazało, że efekt przeciwbólowy wenlafaksyny związany jest z jej działaniem na układ noradrenergiczny (potencjalizacja analgezji przez klonidynę – agonistę receptorów α_2 – noradrenergicznych, inhibicja przez antagonistę – joihimbinę) oraz opioidowy (podtypy receptorów κ_3 , κ_1 , δ) (52).

Pierwsze doniesienie kazuistyczne dotyczące analgetycznego działania wenlafaksyny opublikowano w 1996 roku. Opisano pacjenta z depresją i LBP, u którego dotychczasowe leczenie lekami przeciwdepresyjnymi nie przynosiło efektu. Terapia wenlafaksyną w dawce 37,5 mg/d w ciągu trzech dni znacząco zmniejszyła nasilenie bólu (63). Wkrótce pojawiły się publikacje wyników badań otwartych potwierdzające skuteczność wenlafaksyny w leczeniu fibromialgii, przewlekłego napięciowego bólu głowy, migrenowego bólu głowy oraz doniesienia kazuistyczne o skutecznym leczeniu wenlafaksyną neuropatii popółpaścowej, przewlekłego korzeniowego bólu pleców, neuralgii międzyżebrowej, atypowego bólu twarzy oraz bólu poudarowego (26). Badanie randomizowane dotyczące oceny efektu analgetycznego wenlafaksyny na ludzkim modelu doświadczalnym potwierdziło,

że powoduje ona podniesienie proggu bólowego na elektryczną stymulację nerwu łydkowego i proggu, przy którym ból wzrasta. Nasilenie przeciwbólowego działania leku korelowało z jego stężeniem w surowicy (15). W tym dziesięcioleciu pojawiły się pierwsze prace oparte na badaniach randomizowanych z placebo.

Rowbotham i wsp. (47) badali działanie przeciwbólowe wenlafaksyny wśród pacjentów z neuropatią cukrzycową (zaburzenia depresyjne stanowiły kryterium wykluczające). Badani otrzymywali przez 6 tygodni wenlafaksynę SR w dawce 75 mg/d (n = 81; grupa ER75) lub w dawce 150–225 mg/d (n = 82; grupa ER 150–225) albo placebo (n = 81). Nasilenie dolegliwości bólowych w grupie ER 150–225 było istotnie mniejsze niż w grupie placebo od 3 tygodnia badania, a od 5 tygodnia również istotnie mniejsze niż w grupie ER75. Po 6 tygodniach badania stwierdzono zmniejszenie nasilenia bólu o 27% w grupie placebo, 32% w grupie ER75 oraz 50% w grupie ER150–225. Już od 2 tygodnia pacjenci z grupy ER150–225 odnotowywali istotnie większą ulgę w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych niż grupa placebo i różnica ta narastała w kolejnych tygodniach. W grupie ER75 ulga w nasileniu bólu była istotnie większa niż w grupie placebo tylko w 2, 3 i 5 tygodniu. Wskaźnik NNT dla grupy ER150–225 po 6 tygodniach leczenia wynosił 4,5.

Sindrup i wsp. (58) porównywali skuteczność leczenia bólu w przebiegu poli-neuropatii pomiędzy wenlafaksyną (225 mg/d), imipraminą (150 mg/d) oraz placebo. Wenlafaksyna była podobnie skuteczna jak imipramina ($p = 0,44$), a oba leki istotnie skuteczniejsze niż placebo ($p = 0,006$ dla wenlafaksyny oraz $p = 0,001$ dla imipraminy). Wskaźniki NNT wynosiły odpowiednio: 5,7 dla wenlafaksyny oraz 2,7 dla imipraminy. W grupie leczonej imipraminą istotnie częściej występowały objawy uboczne pod postacią: suchości w jamie ustnej i wzmożonej potliwości.

W randomizowanym badaniu z placebo, u pacjentów cierpiących na neuropatię po półpaścu, wenlafaksyna (75–225 mg/d, n = 65) działała silniej przeciwbólowo niż placebo (n = 69) ale różnica ta była nieistotna statystycznie. Autorzy uważają, że mała liczebność grup badanych, restrykcyjny dobór pacjentów (m.in. depresja była kryterium wykluczającym) oraz krótki czasem trwania badania (6 tygodni) były czynnikami ograniczającymi właściwą ocenę działania przeciwbólowego leku (12).

Forssell i wsp. (17) badali skuteczność wenlafaksyny w leczeniu atypowego bólu twarzy. Nie stwierdził istotnej statystycznie różnicy co do redukcji nasilenia bólu pomiędzy grupą leczoną wenlafaksyną w maksymalnej tolerowanej dawce (u większości pacjentów 75 mg/d) a grupą placebo. Natomiast ulga w bólu była w grupie otrzymującej lek istotnie większa. Ograniczeniem tego badania była mała liczebność grupy (20 osób) oraz niska stosowana dawka leku.

Podobne ograniczenia (grupa 13-osobowa, maksymalna dawka wenlafaksyny 75 mg/d) wystąpiły w badaniu dotyczącym leczenia wenlafaksyną bólu neuropatycznego po terapii raka piersi. Zmiana nasilenia bólu w obu grupach była podobna, a w grupie, która otrzymywała lek większa była ulga w bólu. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że u dwóch osób ze złą odpowiedzią na lek stężenie wenlafaksyny było niskie. Jednocześnie u dwóch „wolnych metabolizerów”, u których stwierdzono wysokie stężenie leku, ból prawie całkowicie ustąpił (65).

Reuben i wsp. (46) oceniali skuteczność podania okłooperacyjnego wenlafaksyny w prewencji zespołów bólowych po mastektomii. Pacjentkom podawano wenlafaksynę (150 mg/d) albo placebo przez 2 tygodnie, zaczynając od nocy przed zabiegiem operacyjnym. W 6 miesięcy po zabiegu istotnie rzadziej w grupie, która otrzymywała wenlafaksynę, występowały dolegliwości bólowe w okolicy klatki piersiowej ($p = 0,0002$), ramienia ($p = 0,003$) oraz pachy ($p = 0,0009$). Podobnie często w obu grupach pojawiały się bóle fantomowe.

Wenlafaksyna podawana w dawce 150 mg/d okazała się być skuteczniejsza niż placebo w profilaktyce migreny oraz równie skuteczna jak amitrytylina ale lepiej tolerowana (9, 43).

Doniesienia dotyczące analgetycznego efektu milnacipranu, są nieliczne, zwykle mają charakter kazuistyczny lub zostały przeprowadzone na mało licznych grupach otwartych.

Toyofuku, stosując milnacipran w średniej dawce $58,6 \pm 9,5$ mg/d uzyskał spadek nasilenia dolegliwości bólowych o co najmniej 50% u 5 z 10 pacjentów cierpiących na Zespół Piekących Ust (66). Jedyne badanie randomizowane z placebo dotyczy fibromialgii. Milnacipran (u większości 200 mg/d) okazał się być istotnie skuteczniejszy niż placebo, niezależnie od współwystępującej depresji. Po 12 tygodniach badania poprawę uzyskano u 75% pacjentów otrzymujących lek oraz 38% w grupie placebo ($p < 0,01$). Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% wynosiło 37% w grupie leczonej oraz 14% w grupie placebo ($p < 0,05$) (70).

Pomimo że dolegliwości bólowe o niewyjaśnionej etiologii występują u większości pacjentów z rozpoznaną depresją, to bardzo mało jest badań, w których ocenia się skuteczność leku przeciwdepresyjnego w leczeniu bólu u pacjentów z depresją, traktowanego jako jej somatyczny objaw. Badanie otwarte z zastosowaniem SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) wskazuje, że poprawa w zakresie objawów somatycznych depresji (głównie bólu) następuje już w pierwszym miesiącu leczenia i utrzymuje się mniej więcej na tym samym poziomie przez dalszy czas leczenia (26). Jedynymi badaniami randomizowanymi, podwójnie ślepyimi z placebo są badania z duloksetyną (inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny). W pracy Detkego i wsp. (13) stosowano przez 9 tygodni duloksetynę w dawce 60 mg/d ($n = 121$) albo placebo ($n = 115$). Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie dużej depresji i współistnienie objawów somatycznych (bólu). Oceniano zmianę nasilenia bólu oraz zmianę nasilenia depresji. Od 14 dnia badania stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia bólu w grupie leczonej duloksetyną, które utrzymywało się na podobnym poziomie przez dalszy ciąg trwania badania. Największa poprawa po 9 tygodniach leczenia dotyczyła bólu pleców, mniejsza bólu barków, a najmniejsza, nieistotna statystycznie – bólów głowy. Efekt przeciwdepresyjny duloksetyny od 2 tygodnia był istotny statystycznie i narastał w kolejnych tygodniach badania. W badaniu Goldsteina i wsp. (22) różnica co do poprawy w zakresie dolegliwości bólowych u pacjentów z dużą depresją pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących duloksetynę w dawce 80 mg/d ($n = 87$) a placebo ($n = 89$), paroksetynę (20 mg/d, $n = 91$) i duloksetynę

(w dawce 40 mg/d, $n = 86$) pojawiła się już po 7 dniach 8-tygodniowego badania, ale dopiero od 42 dnia była istotna statystycznie i tylko w porównaniu z grupą placebo. Efekt analgetyczny duloksetyny w dawce 40 mg/d nie przewyższał efektu placebo. Fava i wsp. (16) analizując wyniki badań dotyczących leczenia depresji, w tym jej objawów somatycznych duloksetyną zauważyli, że wśród pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zakresie nasilenia bólu istotnie częściej dochodziło do remisji depresji. Brannan i wsp. (8) badali skuteczność duloksetyny stosowanej w dawce 60 mg/d u pacjentów z rozpoznaną dużą depresją z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi (rozpoznanie migreny, fibromialgii, zapalenia stawów było kryterium wykluczającym). W grupie otrzymującej lek ($n = 132$) po 7 tygodniach badania stwierdzono istotnie większą poprawę w zakresie nasilenia bólu mierzonego skalą wizualno-analogową ($p = 0,006$) w porównaniu z grupą placebo ($n = 136$) oraz istotnie większą poprawę w 10 na 11 elementów Krótkiego Inwentarza Bólu (*Brief Pain Inventory, BPI*). Interesujące, że poprawa w zakresie objawów depresji mierzona Skalą Depresji Hamiltona nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Remisja w grupie otrzymującej lek wystąpiła u 34,7% a w grupie placebo u 31,6%. Autorzy zauważyli również, że poprawa w zakresie nasilenia bólu była niezależna od działania przeciwdepresyjnego leku.

Właściwości analgetyczne duloksetyny zostały potwierdzone w badaniach nad skutecznością tego leku w neuropatii cukrzycowej i fibromialgii. Duloksetyna stosowana w dawce 60 i 120 mg/d była skuteczniejsza niż placebo w leczeniu bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej już po pierwszym tygodniu leczenia. Zmniejszenie nasilenia bólu po 12 tygodniach leczenia było istotnie większe niż w grupie placebo zarówno w grupach przyjmujących 120 albo 60 mg leków ale także w grupie leczonej 20 mg duloksetyny na dobę (21). W leczeniu fibromialgii duloksetyna (120 mg/d; $n = 104$) była istotnie skuteczniejsza niż placebo ($n = 103$) po 12 tygodniach badania. Zanotowano istotną różnicę w całkowitym wyniku w skali określającej nasilenie dolegliwości (Fibromyalgia Impact Questionnaire) – $p = 0,027$, mniejszą liczbę miejsc, których ucisk wywołuje ból – $p = 0,002$, wyższy próg czucia bólu – $p = 0,002$ oraz mniejsze nasilenie dolegliwości bólowych ocenianych za pomocą BPI – $p = 0,008$. Poprawę definiowaną jako zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% stwierdzono u 27,7% otrzymujących lek oraz u 16,7% w grupie placebo ($p = 0,06$). Efekt przeciwbólowy u kobiet był niezależny od poprawy w zakresie nasilenia lęku lub depresji (3).

Leki przeciwdepresyjne są używane w leczeniu zespołów bólowych od ponad 40 lat, pomimo że mechanizm ich działania analgetycznego był niejasny. Wiele badań eksperymentalnych zbliżyło nas do wyjaśnienia tego zjawiska ale część autorów uważa, że nadal jesteśmy dalecy od zrozumienia go w pełni (28). Działanie przeciwbólowe TLPD jest dobrze zbadane i udowodnione, jednak stosowanie leków z tej grupy związane jest z licznymi, uciążliwymi dla pacjenta działaniami ubocznymi. SSRI ze względu na selektywność działania cechują się mniejszym efektem analgetycznym. Szczególna uwaga należy się inhibitorom zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, które cechują się lepszą tolerancją niż TLPD

oraz nie mniejszą siłą analgetyczną. Efekt analgetyczny wydaje się być niezależnym od działania przeciwdepresyjnego.

Piśmiennictwo

1. Anderberg U.M., Marteinsdottir I., von Knorring L.: Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Pain* 2000, 4, 27–35.
2. Arnold L.M., Hess E.V., Hudson J.I., Welge J.A., Berno S.E., Keck P.E. Jr.: A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am. J. Med.* 2002, 15, 191–197.
3. Arnold L.M., Lu Y., Crofford L.J., Wohlreich M., Detke M.J., Iyengar S., Goldstein D.J.: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 2974–2984.
4. Ashina S., Bendsten L., Jensen R.: Analgesic effect of mitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004, 108, 108–114.
5. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K.: Depression and pain comorbidity. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 2433–2445.
6. Battistella P.A., Ruffilli R., Cernetti R., Pettenazzo A., Baldin L., Bertoli S.: A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993, 33, 36–39.
7. Bendtsen L., Jensen R.: Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004, 62, 1706–1711.
8. Branna S.K., Mallinckrodt C.H., Brown E.B., Wohlreich M.M., Watkin J.G., Schatzberg A.F.: Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J. Psych. Research* 2005, 39, 43–53.
9. Bulut S., Berilgen M.S., Baran A., Tekatas A., Atmaca M., Mungen B.: *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004, 107, 44–48.
10. Coluzzi F., Consalvo M.: Mechanism based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr. Pharm. Design* 2005, 11, 2945–2960.
11. Davidoff G., Guarracini M., Roth E., Sliwa J., Yarkony G.: Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 1987, 29, 151–161.
12. Demitrack M., Kunz N., Entsuah A.R.: Evaluation of venlafaxine treatment for chronic pain, 16 Congress ECNP, Praha, 2003 *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2003, 13 (supl. 4): S452, Abstract P. 6.064.
13. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A.: Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 308–315.
14. Engel C.C. Jr, Walker E.A., Engel A.L., Bullis J., Armstrong A.: A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J. Psychosom. Res.* 1998, 44, 203–207.
15. Enggaard T.P., Klitgaard N.A., Gram L.F., Arendt-Nielsen L., Sindrup S.H.: Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69, 245–251.
16. Fava M., Mallinckrodt C., Detke M., Watkin J., Wohlreich M.M.: 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, 521–530.
17. Forsell H., Tasmuth T., Tenovuo O., Hampf G., Kalso E.: Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J. Orofac. Pain* 2004, 18, 131–137.
18. Foster C.A., Bafaloukos J.: Paroxetine in the treatment of chronic daily headache. *Headache* 1994, 34, 587–589.

19. Frank R.G., Kashani J.H., Parker J.C., Beck N.C., Brownelee-Duffeck M., Elliot T.R.: Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1988, 15, 1632–1638.
20. Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C.: A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986, 39, 1852–1859.
21. Goldstein D.J, Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S.: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005, 116, 109–118.
22. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Demitrack M.A.: Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 225–231.
23. Goodkin K., Gullion C.M., Agras W.S.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 10, 269–278.
24. Goodnick P.J., Breakstone K., Kumar A., Freund B., DeVane C.L.: Nefazodone in diabetic neuropathy: response and biology. *Psychosom. Med.* 2000, 62, 599–600.
25. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 813–818.
26. Grothe D.R., Scheckner B., Albano D.: Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004, 24, 621–629.
27. Hannonen P., Malminiemi K., Yli-Kerttula U., Isomeri R., Roponen P.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br. J. Rheumatol.* 1998, 37, 1279–1286.
28. Jasmin L., Tien D., Janni G., Ohara P.T.: Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants? *Pain* 2003, 106, 3–8.
29. Kakuyama M., Kazuhiko F.: The role of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Pain Reviews* 2000, 7, 119–128.
30. Kopf A., Ruf W.: Novel drugs for neuropathic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol* 2000, 13, 577–583.
31. Korzeniewska-Rybicka I., Płaźnik A: Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. *Pol. J. Pharmacol.* 2000, 52, 93–99.
32. Krell H.V., Leuchter A.F., Cook I.A., Abrams M.: Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics* 2005, 46: 379–384.
33. Lawson K.: Tricyclic antidepressants and fibromyalgia: what is the mechanism of action? *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, 10, 1–9.
34. Lee R.A., West R.M., Wilson J.D.: The response to sertraline in men with chronic pain syndrome. *Sexually Transmitted Infections*, 2005, 81, 147–149.
35. Lynch M.E.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J. Psych. Neuroscience* 2001, 26, 30–36.
36. Martín-Araguz A., Bustamante-Martínez C., de Pedro-Pijoán J.M.: Tratamiento de la cefalea tipo tensión crónica con mirtazapina y amitriptilina. *Rev Neurol* 2003, 37, 101–105.
37. Max B.M., Lynch S.A., Muir J., Shoaf S.E., Smoller B., Dubner R.: Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 1250–1256.
38. Mays T.A.: Antidepressants in the management of cancer pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2001, 5, 227–236.
39. Moja P., Cusi C., Sterzi R., Canepari C.: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005, 3. *Cochrane AN:* CD002919.
40. Nickola T.J., Ignatowski T.A., Spengler R.N.: Antidepressant drug administration modifies the interactive relationship between α_2 adrenergic sensitivity and levels of TNF in the rat brain. *J. Neuroimmunol.* 2000, 107, 50–58.
41. Nørregaard J., Volkmann H., Danneskiold-Samosoe B.: A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995, 61, 445–449.

42. Ortega-Alvaro A., Acebes I., Saracíbar G., Echevarría E., Casis L., Micó J.A.: Effect of the antidepressant nefazodone on the density of cells expressing mu-opioid receptors in discrete brain areas processing sensory and affective dimensions of pain. *Psychopharmacology* 2004, 176, 305–311.
43. Ozyilacin S.N., Talu G.K., Kiziltan E., Yucel B., Ertas M., Disci R.: The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005, 45, 144–152.
44. Paoli F., Darcourt G., Corsa P.: Note preliminaire sur l'action de l'imipramine dans les etats douloureux. *Rev. Neurol.* 1960, 2, 503–504.
45. Rani P.U., Naidu M.U.R., Prasad V.B.N., Rao T.R.K., Shobha J.C.: An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth. Analg.* 1996, 83, 371–375.
46. Reuben S.S., Makari-Judson G., Lurie S.D.: Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J. Pain Symptom Management* 2004, 27, 133–138.
47. Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D.: Venlafaxine extended release 9in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004, 110, 697–706.
48. Samborski W., Lezańska-Szpera M., Rybakowski J.K.: Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2004, 49, 265–269.
49. Sánchez C.: Effect of the SSRI, escitalopram, and mixed 5-HT and NA reuptake inhibitors in an animal model of pain. *J. EBNP.* 2003 13 (suppl. 4), 211.
50. Saper J.R., Lake A.E., Tepper S.J.: Nefazodone for chronic daily headache prophylaxis: an open-label study. *Headache* 2001, 41, 465–474.
51. Saper J.R., Silerstein S.D., Lake A.E., Winters M.E.: Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994, 34, 497–502.
52. Schreiber S., Backer M.M., Pick C.G.: The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci. Lett.* 1999, 273, 85–88.
53. Schreiber S., Bleich A., Pick C.G.: Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects—a possible opioid involvement in severe depression? *J. Mol. Neurosci.* 2002, 18, 143–149.
54. Schreiber S., Rigai T., Katz Y., Pick C.G.: The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.* 2002, 58, 601–605.
55. Schreiber S., Vinokur S., Shavelzon V., Pick C.G., Zahavi E., Shir Y.: A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2001, 38, 88–94.
56. Schuler P., Seibel K., Chevts V., Schaffer K.: Analgesic effect of the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine. *Nervenarzt.* 2002, 73, 149–154.
57. Semenchuk M.R., Sherman S., Davis B.: Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001, 57, 1583–1588.
58. Sindrup S.H., Bach F.W., Madsen C., Gram L.F., Jensen T.S.: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: randomized, controlled trial. *Neurology* 2003, 60, 1284–1289.
59. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A., Brosen K., Aaes-Jorgensen T., Gram L.F.: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992, 52, 547–552.
60. Sindrup S.H., Gram L.F., Brosen K., Eshoj O., Mogensen E.F.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990, 42, 135–144.
61. Sindrup S.H., Jensen T.S.: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999, 83, 389–400.
62. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S.: Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005, 96, 399–409.
63. Songer D.A., schulte H.: Venlafaxine for the treatment of chronic pain [letter]. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 737.

64. Tammiala-Salonen T., Forssell H.: Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled double-blind study. *J. Orofac. Pain* 1999, 13, 83–88.
65. Tasmuth T., Härtel B., Kalso E.: Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur. J. Pain* 2002, 6, 17–24.
66. Toyofuku A.: Efficacy of milnacipran for glossodynia patients. *Int. J. Psych. Clin. Pract.* 2003; 7: 23–24.
67. Tsaj S.J.: Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in the antinociceptive effect of antidepressants in neuropathic pain. *Med. Hypotheses* 2005, 65, 530–533.
68. Turkington D., Grant J.B., Ferrier I.N., Rao N.S., Linsley K.R., Young A.H.: A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 778–781.
69. Varia I., Logue E., O'Connor C., Newby K., Wagner H.R., Davenport C., Rathey K., Krishnan K.R.: Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am. Heart. J.* 2000, 140, 367–372.
70. Vitton O., Gendreau M., Gendreau J., Kranzler J., Srinivas G.R.: A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2004, 19, 27–35.
71. Wolfe F., Cathey M.A., Hawley D.J.: A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand. J. Rheumatol.* 1994, 23, 255–259.