

Painful symptoms of depression: are all antidepressants equally effective?

Objawy bólowe depresji, czy wszystkie leki przeciwdepresyjne są skuteczne?

Jan Jaracz¹, Krystyna Jaracz²

ABSTRACT

Coexistence of depression and pain is frequently observed in clinical practice. It has been estimated that approximately 50% of patients report pain which is usually medically unexplainable during depressive

episodes. On that account, these symptoms are referred to as unexplained painful physical symptoms - UPPS. The perception of pain is based on the interaction of several brain structures and some of them are also known to be involved in the regulation of mood. Descending serotonergic and noradrenergic neurons play an important role in the modulation of nociceptive signals. Tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and selective serotonin and noradrenaline inhibitors (SNRI), besides their anti-depressive efficacy, also have a beneficial effect on chronic pain of different aetiology. Clinical studies have shown that the SNRI duloxetine exerted a better effect on UPPS in patients with major depression than placebo. However, a head-to-head comparison of duloxetine and paroxetine as well as escitalopram and nortriptyline demonstrated a similar effect on UPPS. Further studies are necessary for a better understanding of this important issue.



Received 5.11.2016
Accepted 5.01.2017

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland / Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- 2 Department of Neurological and Psychiatric Nursing, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland / Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

KEYWORDS

- Major depression
- painful symptoms
- antidepressants

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenia depresyjne
- objawy bólowe
- leki przeciwdepresyjne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 61 849 15 31, email: jjjaracz@gmail.com

STRESZCZENIE

Współwystępowanie depresji oraz bólu jest zjawiskiem często obserwowanym w praktyce klinicznej. Ocenia się, że ponad 50% chorych w czasie epizodu depresji zgłasza dolegliwości bólowe, których przyczyny w większości nie znajdują wyjaśnienia w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Z tego powodu określa się je jako objawy bólowe o niewyjaśnionej etiologii (*Unexplained Painful Physical Symptoms*, UPPS). Przetwarzanie bodźców bólowych związane jest z udziałem licznych struktur mózgu włączonych także w regulację procesów emocjonalnych. Ważna rola w regulacji bodźców nocyceptywnych przypada zstępującym neuronom serotonergicznym oraz

noradrenergicznym. Udział tych neuroprzekazników jest podstawą monoaminowej hipotezy patogenezy depresji. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (SNRI), poza udowodnioną skutecznością przeciwdepresyjną, wykazują także korzystny wpływ na przewlekły ból o różnej etiologii. Badania leków

przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania wykazały lepszy wpływ na UPPS leków z grupy SNRI w porównaniu z placebo (duloksetyna). Bezpośrednie porównanie duloksetyny i paroksetyny oraz escitalopramu i nortryptyliny wskazuje natomiast na podobny wpływ leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania na objawy bólowe. Problem ten wymaga jednak dalszych badań klinicznych.

Introduction

The coexistence of depression in patients suffering from chronic pain and the presence of pain in depression patients has been reasonably well documented in numerous research studies.

Depression in the course of chronic pain

Studies on the prevalence of depression in patients suffering from chronic pain have been conducted since the 1960s. In 2003, Bair *et al.* (2003) reviewed the results of 42 studies which had been published between 1966 and 2002. They revealed that the average depression prevalence in patients of the pain clinics, rheumatologic and orthopaedic centres is 52%. Further studies confirmed that the depression prevalence in patients suffering from chronic head pain and migraine (Pompili *et al.* 2009) as well as in patients with damaged medulla oblongata (Tran *et al.* 2016) is higher than in the general population.

Pain in the course of depression

A few extended studies also revealed a frequent presence of pain in depression patients. Ohayon *et al.* (2003) evaluated the prevalence of depression in five European countries. Out of 18 980 studied people, 4% presented symptoms of major depression. It was also observed that in 43% of depression patients the pain was four times more frequent as compared with the studied group without depression. A further international study referred to as FINDER, which included the patients treated in outpatient clinics due to depression, revealed the presence of pain in 56.3% of the studied population ($n = 3308$) (Demyttenaere *et al.* 2010). The Spanish authors who also assessed the prevalence of pain in patients treated in outpatient clinics due to depression obtained comparable results (59.1%) (Agüera-Ortiz *et al.* 2011). It may be concluded that at least every second depression patient reports painful symptoms.

Pain in depression may have particular causes resulting from the accompanying somatic diseases and it may

also constitute an element of its clinical picture. In the latter case, painful symptoms do not have any specific somatic cause, and they are referred to as the Unexplained Painful Physical Symptoms (UPPS). Studies which assessed the causes of pain in depression reveal that its somatic aetiology could not be explained in 42% of patients. However, the FINDER studies showed that in the group of depression patients with at least moderate pain intensification, a somatic disease including pain was diagnosed in the course of the study in 29.9% of patients. Therefore, it can be assumed that pain in depression is not a homogenous phenomenon.

Consequences of the presence of pain in depression

Additionally, the effect of pain on the course of depression and the response to the applied pharmaceuticals was also assessed. The results of the interesting and recently-published review by Fishbain *et al.* (2014) devoted to this issue show that the presence of painful symptoms in the clinical picture of depression has a negative effect on the treatment outcome. Furthermore, reduction in pain intensification increases the probability of remission. The presence of pain in depression is also related to an adverse effect on everyday functioning (Demyttenaere *et al.* 2010) and limits the effect of treatment on the improvement of the quality of life (Bair *et al.* 2003). The costs of treatment of depression patients who report painful symptoms are — according to the estimates by Gameraff and Olson (2006) — 2.33 times higher than the costs of treatment of depression patients not suffering from pain. Due to significant consequences of pain in depression patients, a question arises about the type of antidepressants which should be applied to treat such patients in an effective way.

Why is depression painful?

The question whether depression is painful was first asked by Stephen Stahl (2002a). Nowadays, it is clear that the aetiology of UPPS in depression is multifactorial. It

includes functions of brain structures, which are responsible for dysprocessing painful stimuli as well as mood regulation, abnormalities in the scope of pro-inflammatory cytokines, substances P, neurokinin receptors and other (Jaracz *et al.* 2016). One of the hypotheses put forward by Stahl explains the presence of pain in depression patients by the dysfunctions descending serotonin neurons (5-HT) and noradrenergic (NA) which originate, respectively, from raphe nucleus and locus coeruleus nucleus (Stahl 2002). The role of the descending neurones 5-HT and NA in the regulation of pain perception has been well recognised (Millan 1995; Millan 2002; Ossipov *et al.* 2014).

Assuming both, the monoamine concept of depression pathogenesis as well as the opinion that the disorders of the functions of descending neurones 5-HT and NA are responsible for the experience of pain in depression, leads to the suggestion that medications which modify these neurotransmitter systems may not only reduce the intensification of depression symptoms but also reduce pain intensification. Recently more and more attention has been paid to the role of dopaminergic neurons as the reward system in the central regulation of nociceptive stimuli (Mitsi and Zachariou 2016). In diseases characterised by the dysfunction of dopaminergic transmission, e.g. the Parkinson's disease, chronic pain is a frequent clinical problem (Rana *et al.* 2013).

Antidepressants in the treatment of pain

Since their introduction in the 1960s, the tricyclic antidepressants (TCA) have also been applied in the treatment of chronic pain. They were included as an element of the analgesic ladder developed by the World Health Organisation (WHO). They were given the role of co-analgesics, i.e. the medications used aside painkillers. Progress in the development of depression psychopharmacology in the last decade of the 20th century resulted in the introduction of new medications, the anti-depression activity of which was connected with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and then also medications which selectively inhibit reuptake of 5-HT and NA (SNRI). They also proved to be useful in the treatment of painful symptoms of different aetiology, although not all the studies have confirmed their efficacy in this condition (Dharmshaktui *et al.* 2012).

The results of two recently published meta-analyses reveal a similar efficacy of TCA and SNRI in the treatment of neuropathic pain (Griebeler *et al.* 2014; Finnerup *et al.* 2015). As a result, along with gabapentin and pregabalin, they are recommended as the medications of choice (Dworkin *et al.* 2010). Amitriptyline and SNRI have also been applied in the therapy of the so-called functional somatic syndromes which include, for example, fibromyalgia and the irritable bowel syndrome. Depression

symptoms are frequent in the course of these diseases. Independent clinical studies and their meta-analyses proved the efficacy of amitriptyline and medications of the SNRI group in the treatment of fibromyalgia (Chappell *et al.* 2008; Häuser *et al.* 2012; Arnold *et al.* 2013; VanderWeide *et al.* 2015). However, a greater effect of SSRIs as compared with placebo was not confirmed for such fibromyalgia symptoms as pain, fatigue and sleep disorders (Walitt *et al.* 2015). On the same grounds, Maltic and DeMuri (2016) recommend SNRIs in the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia in their recently-published paper.

The effect of antidepressants with various mechanisms of action on UPPS

The above findings were the basis for the assumption that medications inhibiting reuptake of 5-HT and NA are more effective in the treatment of depression patients with painful symptoms as compared with the medications of selective activity on the neurotransmitter systems. However, it has been postulated that — as compared with the chronic pain of a different aetiology — UPPSs have other neurobiological conditionings in depression (Jaracz *et al.* 2016).

Still, it is an open question which medications are effective in depression therapy with accompanying UPPSs. It is therefore interesting whether SNRIs are more effective than SSRIs and also whether medications selectively inhibiting reuptake of 5-HT are as effective as the medications selectively inhibiting reuptake of NA.

The latter question was the aim of studies carried out within the GENDEP project. A comparison of the effect of SSRIs — escitalopram and nortriptyline which has a noradrenergic activity on the painful symptoms in depression — did not reveal any significant differences during the 8-week observation period (Jaracz *et al.* 2015). The outcomes of randomised tests carried out in a double-blind, placebo-controlled trial aiming at the assessment of the effect of SSRIs on pain in somatisation disorders (psychogenic pain) show that fluoxetine (Luo *et al.* 2009) and citalopram — but not reboxetine — reduce pain intensification in the studied group of patients.

Additionally, the effect of SNRIs on pain intensification in patients suffering from MDD was assessed. The observation study carried out on patients of general health-care showed that venlafaxine proved to be effective both in terms of depression symptoms and the accompanying chronic pain (Begré *et al.* 2008). In another 8-week study, it was observed that venlafaxine was effective towards the painful symptoms in the course of the first episode of depression (Huang *et al.* 2014). However, a weak therapeutic effect of venlafaxine administered in the dose of 150 mg a day was described in depression patients who reported accompanying pain in the lower section of the

spine. Improvement in terms of depression and pain intensification was observed only in 24% of the studied persons (Rej *et al.* 2014). Another medication in the SNRI group is duloxetine. In recent years, numerous papers focusing on the effect of this medication on UPPSs have been published. Randomised, placebo-controlled trials showed that duloxetine reduces pain intensity in depression more effectively than placebo (Fava *et al.* 2004; Brannan *et al.* 2005; Raskin *et al.* 2007). These conclusions were confirmed by a meta-analysis of the results of 11 studies with duloxetine and placebo (Ball *et al.* 2011), which had been shown before in a meta-analysis of 5 studies (Spielmans 2008). The effect of mirtazapine on the painful symptoms in depression is less documented, i.e. mainly in open observational studies (Freynhagen *et al.* 2006). However, no reports have been found of clinical studies on the efficacy of other antidepressants (bupropion, trazodone) in the treatment of UPPSs.

Since according to the standards of depression pharmacotherapy, also Polish ones, the first-line medication should be a representative of SSRIs, there is a question whether in the case of depression with accompanying pain the therapy should be initiated with a medication of the SNRI group. Martinez *et al.* (2012) undertook an attempt to address this question in their paper which summarised the 12-week, multicentre randomised trials. Their aim was to compare the efficacy of the antidepressant duloxetine and the SSRIs (citalopram, fluoxetine, paroxetine or sertraline). The percentage of patients who obtain remission was similar for all the medications, while the effect of duloxetine on painful symptoms was better than in the case of administration of the remaining medications (Martinez *et al.* 2012). However, it is difficult to provide an unequivocal answer to the above question because the outcomes of the randomised trials suggest that the efficacy of duloxetine administered in the dose of 40–120 mg was similar in depression patients to the efficacy of paroxetine in the dose of 20 mg; it was also confirmed in the meta-analyses of the results of three studies in which their authors did not reveal any discrepancies in the efficacy of both medications on UPPS (Krebs *et al.* 2008; Thaler *et al.* 2012).

Therefore, so far there have been no unequivocal proofs for the supremacy of some antidepressants over others in the treatment of depression with painful symptoms.

Another interesting issue is whether antidepressants (1) have an independent effect on basic depression symptoms and UPPS, or (2) whether the reduction in pain intensification is derived from the improvement of general depression intensification.

Using the pathway analysis, Mallinckrodt *et al.* (2003) showed that in major depression patients treated with duloxetine, in 30–70% of them the pain intensification improvement was independent of the improvement of intensification of depression emotional symptoms. Another study revealed that around 50% of the improvement in terms of pain intensification was independent of the reduction in other depression symptoms (Fava *et al.* 2004). This suggests that duloxetine not only has a direct effect on painful symptoms, but also an indirect one throughout the improvement within intensification of other symptoms.

Conclusion

Painful symptoms with no defined somatic cause are present in 40–70% of depression patients. The presence of UPPS in the course of depression has a negative effect on the quality of life as well as the effects of antidepressant therapy. Therefore, the consideration of the history of painful symptoms in depression patients should be a constant element of a psychiatric examination. If a patient reports pain, a differential diagnostics seems to be necessary. Pain can be caused by an accompanying somatic disease which had been diagnosed earlier, but it can also be a symptom of a non-diagnosed pathological condition. It requires a detailed diagnostic procedure and consultations with appropriate specialists. If it is impossible to determine such a cause, it can be assumed that reported painful ailments can be qualified as UPPS. Research studies conducted so far do not allow for singling out an antidepressant which would be more effective than others in the treatment of depression with UPPS. Therefore, if there is no full remission (also within UPPS) upon the application of a SSRI in an adequate dose, it seems reasonable to change the medication to one of the SNRI group (venlafaxine, duloxetine) and further monitoring of the patient's state also within pain intensification. ■

Wprowadzenie

Współwystępowanie depresji u chorych z przewlekłym bólem oraz bólu u chorych na depresję zostało w przekonujący sposób udokumentowane w licznych badaniach.

Depresja w przebiegu przewlekłego bólu

Badania nad rozpowszechnieniem depresji u chorych z przewlekłym bólem są prowadzone od lat sześćdziesiątych XX wieku. W 2003 roku Bair i wsp. (2003) dokonali przeglądu wyników 42 badań, które zostały

opublikowane między rokiem 1966 a 2002. Wykazano w ten sposób, że średnie rozpowszechnienie depresji u chorych leczonych w klinikach leczenia bólu, klinikach reumatologicznych, ortopedycznych wynosi 52%. Późniejsze badania potwierdziły częstsze niż w populacji ogólnej rozpowszechnienie depresji u chorych na przewlekłe bóle głowy oraz migrenę (Pompili i wsp. 2009), a także u chorych z uszkodzeniem rdzenia przedłużonego (Tran i wsp. 2016).

Ból w przebiegu depresji

W kilku dużych badaniach stwierdzono także częste występowanie bólu u chorych na depresję. Ohayon i wsp. (2003) oceniali rozpowszechnienie depresji w pięciu krajach europejskich. Wśród 18 980 zbadanych osób, u 4% występowały objawy dużego zaburzenia depresyjnego. Okazało się także, że u 43% osób z depresją występuje co najmniej jeden przewlekły objaw bólowy, co oznacza, że u chorych na depresję ból występuje cztery razy częściej w porównaniu z grupą badanych, u których depresja nie występowała. Późniejsze międzynarodowe badanie znane pod akronimem FINDER, którym objęto chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu depresji, wykazało obecność bólu u 56,3% badanej populacji ($n = 3308$) (Demyttenaere i wsp. 2010). Autorzy hiszpańscy, którzy także oceniali rozpowszechnienie bólu u chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu depresji uzyskali zbliżone dane (59,1%) (Agüera-Ortiz i wsp. 2011). Wynika z tego, że co najmniej co drugi chory na depresję zgłasza objawy bólowe.

Ból w depresji może mieć określone przyczyny wynikające z współwystępujących chorób somatycznych, może także stanowić element jej obrazu klinicznego. W tym ostatnim przypadku, objawy bólowe nie mają określonej przyczyny somatycznej i określa się je w języku angielskim jako *Unexplained Painful Physical Symptoms* (UPPS). Z badań, w których oceniano przyczyny bólu w depresji, wynika, że u 42% chorych jego etiologia somatyczna nie mogła być wyjaśniona. Natomiast w badaniu FINDER w grupie chorych na depresję, z co najmniej umiarkowanym nasileniem bólu, u 29,9% zdiagnozowano w trakcie badania chorobę somatyczną przebiegającą z bólem. Można zatem przyjąć, że ból w depresji nie jest zjawiskiem homogenym.

Konsekwencje występowania bólu w depresji

Oceniano także wpływ występowania bólu na przebieg depresji oraz odpowiedź na stosowane leczenie farmakologiczne. Wyniki opublikowanego niedawno przez Fishbaina i wsp. (2014), interesującego przeglądu badań poświęconych temu zagadnieniu wskazują, że obecność objawów bólowych w obrazie klinicznym depresji ma

negatywny wpływ na efekty leczenia. Ponadto, zmniejszenie nasilenia bólu zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji. Obecność bólu w depresji wiąże się z również niekorzystnym wpływem na codzienne funkcjonowanie (Demyttenaere i wsp. 2010) i ogranicza wpływ leczenia na poprawę jakości życia (Bair i wsp. 2003). Koszty leczenia chorych na depresję, u których występują objawy bólowe, są według szacunków Game-roffa i Olsona (2006) 2,33 raza większe niż koszty leczenia chorych na depresję, u których ból nie występuje. Z uwagi na znaczące konsekwencje występowania bólu u chorych na depresję nasuwa się pytanie, jakie leki przeciwdepresyjne powinny być zastosowane, aby skutecznie leczyć takich chorych.

Dlaczego depresja boli?

Pytanie, czy depresja boli, zadał po raz pierwszy Stephen Stahl (2002a). Obecnie wiadomo, że etiologia UPPS w depresji jest wieloczynnikowa. Obejmuje ona zaburzenia funkcji struktur mózgu odpowiedzialnych za przetwarzanie bodźców bólowych oraz regulację nastroju, nieprawidłowości w zakresie cytokin prozapalnych, substancji P, receptorów neurokininowych i innych (Jaracz i wsp. 2016). Jedną z hipotez zaproponowaną przez Stahla tłumaczy występowanie bólu u chorych na depresję zaburzeniami funkcji zstępujących neuronów serotoninowych (5-HT) oraz noradrenergicznych (NA), które wywodzą się odpowiednio z jąder szwu oraz jądra miejsca sinawego (Stahl 2002). Rola zstępujących neuronów 5-HT oraz NA w regulacji percepcji bólu została dobrze poznana (Millan 1995; Millan 2002; Ossipov i wsp. 2014).

Przyjęcie monoaminowej koncepcji patogenezy depresji oraz poglądu, że za odczuwanie bólu w depresji odpowiedzialne są zaburzenia funkcji zstępujących neuronów 5-HT oraz NA, wskazuje, że leki modyfikujące te układy neuroprzebieżnikowe mogą nie tylko zmniejszać nasilenie objawów depresji, ale także zmniejszać nasilenie bólu. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się roli neuronów dopaminergicznych i układowi nagrody w ośrodkowej regulacji bodźców nocyceptywnych (Mitsi i Zachariou 2016). W chorobach, w których dochodzi do dysfunkcji przekazywania dopaminergicznego, na przykład w chorobie Parkinsona, przewlekły ból jest częstym problemem klinicznym (Rana i wsp. 2013).

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bólu

Od wprowadzenia, na początku lat sześćdziesiątych XX wieku, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), znajdowały one zastosowanie także w leczeniu przewlekłego bólu. Zostały one uwzględnione jako element drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), gdzie przypadła im rola

koanalgetyków, czyli leków stosowanych obok leków przeciwbólowych. Skutkiem postępu w rozwoju psychofarmakologii depresji było zastosowanie w leczeniu w ostatniej dekadzie XX wieku nowych leków, których działanie przeciwdepresyjne wiązało się z selektywnym hamowaniem wychwytu zwrotnego 5-HT (SSRI), a następnie leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny 5-HT i NA (SNRI). One również okazały się przydatne w leczeniu zespołów bólowych o różnej etiologii, chociaż nie wszystkie badania potwierdziły ich skuteczność w tym wskazaniu (Dharmshaktui wsp. 2012).

Wyniki dwóch opublikowanych niedawno metaanaliz, wskazują na podobną skuteczność TLPD oraz SNRI w leczeniu bólu neuropatycznego (Griebeler i wsp. 2014; Finnerup i wsp. 2015). Z tego powodu obok gabapentyny i pregabaliny są one rekomendowane jako leki z wyboru (Dworkin i wsp. 2010). Amitryptylina i SNRI znalazły także zastosowanie w leczeniu tak zwanych czynnościowych zespołów somatycznych, do których zaliczane są między innymi fibromialgia oraz zespół jelita drażliwego. W przebiegu tych chorób często współwystępują objawy depresji. Niezależne badania kliniczne oraz ich metaanalizy udowodniły skuteczność amitryptyliny i leków z grupy SNRI w leczeniu chorych na fibromialgię (Chappell i wsp. 2008; Häuser i wsp. 2012; Arnold i wsp. 2013; VanderWeide i wsp. 2015). Nie potwierdzono natomiast większego wpływu leków z grupy SSRI, w porównaniu z placebo, na takie objawy fibromialgii jak ból, zmęczenie oraz zaburzenia snu (Walitt i wsp. 2015). Z tego powodu w niedawno opublikowanym opracowaniu Maletic i DeMuri (2016) rekomendują leki z grupy SNRI w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii.

Wpływ leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania na UPPS

Na tej podstawie przyjęto, że leki, które hamują wychwyt zwrotny 5HT oraz NA są skuteczniejsze w leczeniu chorych na depresję z objawami bólowymi w porównaniu z lekami wykazującymi działanie selektywne na te układy neuroprzebieżnikowe. Postuluje się jednak, że w porównaniu z przewlekłym bólem o innej etiologii, UPPS w depresji mają inne uwarunkowania neurobiologiczne (Jaracz i wsp. 2016).

Problemem otwartym pozostaje więc kwestia, które leki są skuteczne w leczeniu depresji z towarzyszącymi UPPS. Interesujące jest zatem, czy SNRI są skuteczniejsze od leków z grupy SSRI, a także czy leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny 5-HT są równie skuteczne w porównaniu z lekami selektywnie hamującymi wychwyt zwrotny NA.

Ten ostatni problem był celem badań przeprowadzonych w ramach projektu GENDEP. Porównanie wpływu leku z grupy SSRI – escitalopramu oraz nortryptyliny, leku o działaniu noradrenergicznym na objawy bólowe

depresji, nie wykazało między nimi istotnych różnic w okresie 8-tygodniowej obserwacji (Jaracz i wsp. 2015). Wyniki randomizowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, których celem była ocena wpływu SSRI na ból w zaburzeniach somatyzacyjnych (ból psychogeny) wskazują, że fluoksetyna (Luo i wsp. 2009) i citalopram, ale nie reboksetyna (Aragona i wsp. 2005), zmniejszają nasilenie bólu w badanej grupie chorych.

Oceniano również wpływ leków z grupy SNRI na nasilenie bólu u chorych na duże zaburzenia depresyjne (MDD). W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u pacjentów opieki podstawowej, wenlafaksyna okazała się skuteczna tak w odniesieniu do objawów depresji, jak i współwystępującego przewlekłego bólu (Begré i wsp. 2008). W innym 8-tygodniowym badaniu wykazano skuteczność wenlafaksyny wobec objawów bólowych w przebiegu pierwszego epizodu depresji (Huang i wsp. 2014). Słaby efekt terapeutyczny wenlafaksyny podawanej w dawce 150 mg na dobę opisano natomiast u chorych na depresję, u których współwystępował ból dolnego odcinka kręgosłupa. Poprawę w zakresie nasilenia depresji i bólu stwierdzono tylko u 24% badanych (Rej i wsp. 2014). Innym lekiem z grupy SNRI jest duloksetyna. W ostatnich latach opublikowano liczne prace poświęcone wpływowi tego leku na UPPS. W badaniach randomizowanych z użyciem placebo wykazano, że duloksetyna zmniejsza nasilenie bólu w depresji skuteczniej niż placebo (Fava i wsp. 2004; Brannan i wsp. 2005; Raskin i wsp. 2007). Wnioski te potwierdziła metaanaliza wyników 11 badań z zastosowaniem duloksetyny i placebo (Ball i wsp. 2011), co wcześniej udało się wykazać po przeprowadzeniu metaanalizy 5 badań (Spielmans 2008). Słabiej udokumentowany, głównie w otwartych badaniach obserwacyjnych, jest wpływ mirtazapiny na objawy bólowe w depresji (Freynhagen i wsp. 2006). Nie znaleziono natomiast doniesień z badań klinicznych skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych (bupropion, trazodon) w leczeniu UPPS.

Ponieważ według standardów leczenia farmakologicznego depresji, w tym także polskich, lekiem pierwszego rzutu powinien być przedstawiciel grupy SSRI, zachodzi pytanie, czy w przypadku depresji współwystępującej z bólem nie należałoby zacząć leczenia od leku z grupy SNRI. Próbę odpowiedzi na to pytanie podjęli Martinez i wsp. (2012) w pracy, która była podsumowaniem 12-tygodniowych, wielośrodkowych badań randomizowanych. Ich celem było porównanie skuteczności przeciwdepresyjnej duloksetyny oraz leków z grupy SSRI (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, lub sertralina). Odsetek chorych, u których uzyskano remisję, był dla wszystkich leków podobny, natomiast wpływ duloksetyny na objawy bólowe był lepszy niż w przypadku zastosowania pozostałych leków (Martinez i wsp. 2012). Jednak na postawione powyżej pytanie trudno jednoznacznie odpowiedzieć, ponieważ wyniki kilku badań

randomizowanych wskazują, że skuteczność duloksetyny podawanej w dawce 40–120 mg była u chorych na depresję z UPPS podobna do skuteczności paroksetyny w dawce 20 mg. Potwierdziły to także metaanalizy wyników trzech badań, których autorzy nie wykazali różnic wpływu obu leków na UPPS (Krebs i wsp. 2008; Thaler i wsp. 2012).

A zatem, jak dotąd, brak jednoznacznych dowodów na przewagę jednych leków przeciwdepresyjnych nad innymi w leczeniu depresji z objawami bólowymi.

Interesującym problemem jest także to, czy leki przeciwdepresyjne wywierają (1) niezależny wpływ na podstawowe objawy depresji i UPPS, czy też (2) zmniejszanie nasilenia bólu jest pochodną poprawy ogólnego nasilenia depresji.

Przy zastosowaniu analizy ścieżek Mallinckrodt i wsp. (2003) wykazali, że u chorych na dużą depresję leczonych duloksetyną, w 30–70% poprawa nasilenia bólu była niezależna od poprawy nasilenia emocjonalnych objawów depresji. W innym badaniu wykazano, że około 50% poprawy w zakresie nasilenia bólu było niezależne od zmniejszenia innych objawów depresji (Fava i wsp. 2004). Wynika z tego, że duloksetyna ma nie tylko bezpośredni wpływ na objawy bólowe, ale także pośredni przez poprawę w zakresie nasilenia innych objawów.

Podsumowanie

Objawy bólowe, które nie mają określonej przyczyny somatycznej, występują u 40–70% chorych na depresję. Występowanie UPPS w przebiegu depresji ma negatywny wpływ na jakość życia oraz na efekty leczenia przeciwdepresyjnego. Dlatego wywiad w kierunku objawów bólowych u chorych na depresję powinien być stałym elementem badania psychiatrycznego. W przypadku zgłaszania przez chorego bólu niezbędna jest diagnostyka różnicowa. Ból może być spowodowany współistniejącą chorobą somatyczną, która została wcześniej rozpoznana, ale może być także objawem nierozpoznanego jeszcze stanu chorobowego. Wymaga to szczegółowej diagnostyki i konsultacji odpowiednich specjalistów. W przypadku, kiedy przyczyny takiej nie można ustalić, należy przyjąć, że zgłaszane dolegliwości bólowe można zakwalifikować jako UPPS. Przeprowadzone dotychczas badania nie pozwalają na wskazanie leku przeciwdepresyjnego, który byłby skuteczniejszy od innych w leczeniu depresji z UPPS. Jeżeli zatem, po zastosowaniu leku z grupy SSRI w adekwatnej dawce, nie uzyskano pełnej remisji (także w zakresie UPPS), to zasadna wydaje się zmiana leku na lek z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) i dalsze monitorowanie stanu chorego także w zakresie nasilenia bólu. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JJ – literature review, manuscript preparation / przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, KJ – literature review, manuscript proofreading / przegląd piśmiennictwa, korekta manuskryptu

References / Piśmiennictwo

- Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord*. 2011; 130: 106–112.
- Aragona M, Bancheri L, Perinelli D, Tarsitani L, Pizzimenti A, Conte A, Inghilleri M. Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform, DSM-IV-TR pain disorder. *Eur J Pain* 2005; 9: 33–38.
- Arnold LM, Palmer RH, Ma Y. A 3-year, open-label, flexible-dosing study of milnacipran for the treatment of fibromyalgia. *Clin J Pain* 2013 Dec; 29: 1021–1028.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–2445.
- Ball SG, Desai D, Spann ME, Zhang Q, Russell JM, Robinson MJ, Demyttenaere K. Efficacy of duloxetine on painful physical symptoms in major depressive disorder for patients with clinically significant painful physical symptoms at baseline: a meta-analysis of 11 double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13(6). pii: PCC.11r01181.
- Begré S, Traber M, Gerber M, von Känel R. Change in pain severity with open label venlafaxine use in patients with a depressive symptomatology: an observational study in primary care. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 178–186.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 43–53.
- Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008; 1: 91–102.
- Demyttenaere K, Reed C, Quail D, Bauer M, Dantchev N, Montejó AL *et al*. Presence and predictors of pain in depression: results from the FINDER study. *J Affect Disord* 2010; 125: 53–60.

10. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52: 6–17.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML *et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3 Suppl): S3–14.
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: 521–530.
13. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173
14. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. Does pain interfere with antidepressant depression treatment response and remission in patients with depression and pain? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2014; 15: 1522–1539.
15. Freynhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P, Stevens MF, Zacharowski K, Tölle TR *et al.* The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 257–264.
16. Gameroff MJ, Olfson M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1232–1239.
17. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG *et al.* Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 639–649.
18. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26: 297–307.
19. Huang X, Li C, Luo YL, Wang B, Ji JL. Efficacy of venlafaxine extended-release monotherapy for first-episode depression with painful physical symptoms. *Neuroreport* 2013; 24: 364–369.
20. Jaracz J, Gattner K, Moczko J, Hauser J. Comparison of the effects of escitalopram and nortriptyline on painful symptoms in patients with major depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 36–39.
21. Jaracz J, Gattner K, Jaracz K, Górna K. Unexplained painful physical symptoms in patients with major depressive disorder: prevalence, pathophysiology and management *CNS Drugs* 2016; 30: 293–304.
22. Krebs EE, Gaynes BN, Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, Morgan LC *et al.* Treating the physical symptoms of depression with second-generation antidepressants: a systematic review and metaanalysis. *Psychosomatics.* 2008;49:191–8.
23. Luo YL, Zhang MY, Wu WY, Li CB, Lu Z, Li QW. A randomized double-blind clinical trial on analgesic efficacy of fluoxetine for persistent somatoform pain disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1522–1525.
24. Maletic V, deMuri B. Chronic pain and depression: Treatment of 2 culprits in common. *Curr Psychiatry* 2016; 15: 47–50.
25. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, Lu Y, Watkin JG, Tran PV. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2003; 5: 19–28.
26. Martinez JM, Katon W, Greist JH, Kroenke K, Thase ME, Meyers AL *et al.* A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 17–26.
27. Millan MJ. Serotonin (5-HT) and pain: a reappraisal of its role in the light of receptor multiplicity. *Seminars in Neuroscience* 1995; 7: 409–419.
28. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355–474.
29. Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience* 2016; 338: 81–92.
30. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
31. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8: 143–151.
32. Pompili M, Di Cosimo D, Innamorati M, Lester D, Tatarelli R, Martelletti P. Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. *J Headache Pain* 2009; 10: 283–290.
33. Rana AQ, Kabir A, Jesudasan M, Siddiqui I, Khondker S. Pain in Parkinson's disease: analysis and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2313–2317.
34. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ *et al.* Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial *Am J Psychiatry* 2007; 164: 900–909.
35. Rej S, Dew MA, Karp JF. Treating concurrent chronic low back pain and depression with low-dose venlafaxine: an initial identification of “easy-to-use” clinical predictors of early response. *Pain Med* 2014; 15: 1154–1162.
36. Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 12–16.
37. Stahl SM. Does depression hurt? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 273–274.
38. Stahl SM. The psychopharmacology of painful symptoms in depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 382–383.
39. Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, Gaynes BN, Hansen RA, Lux LJ *et al.* Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety* 2012; 29: 495–505.
40. Tran J, Dorstyn DS, Burke AL. Psychosocial aspects of spinal cord injury pain: a meta-analysis. *Spinal Cord* 2016; 54: 640–648.
41. VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE. A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 1–6.
42. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Jun 5; 6: CD011735.