

Małgorzata Rzewuska

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na ból

The effect of antidepressants on pain

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Przeprowadzono wiele badań poświęconych współwystępowaniu depresji i bólu, a także skuteczności przeciwbólowej leków przeciwdepresyjnych. Praca przedstawia wyniki tych badań. Sugerują one potrzebę uwzględniania przy ocenie depresji także nasilenia objawów bólowych.

Większość badań oceniających skuteczność farmakoterapii w depresjach u chorych z objawami bólowymi wskazuje na przewagę leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt obu monoamin (5HT oraz NA) nad SSRI.

Summary

A literature review has been conducted to examine the association between depression and pain. The findings suggest that treatment of depression requires attention to the full spectrum of symptoms (both emotional and physical). Most of clinical studies indicate that the dual inhibitors of serotonin and noradrenaline reuptake show more complete resolution of painful physical symptoms than SSRI's.

Słowa kluczowe: ból, depresja, leki przeciwdepresyjne

Key words: pain, depression, antidepressants

Pomiędzy depresją, a bólem istnieją różne zależności:

- depresja może nasilać ból i przyczyniać się do jego przewlekania,
- depresja może być następstwem przewlekłego bólu,
- ból może maskować depresję,
- ból i depresja mają prawdopodobnie podobne podłoże patogenetyczne.

Zależności te, podobnie jak i skuteczność przeciwbólowa leków przeciwdepresyjnych były przedmiotem licznych badań.

1. Współwystępowanie dolegliwości bólowych i depresji

1.1. Dolegliwości bólowe w depresjach

Współczesne klasyfikacje zaburzeń psychicznych afektywnych dają podstawę do równorzędnej oceny zarówno typowych dla depresji endogennych, jak

i nietypowych dolegliwości bólowych występujących u chorych depresyjnych. Kryteria rozpoznawania dużej depresji ICD10 i DSM-IV nie wymieniają objawów bólowych, które miały znaczenie w diagnostyce różnicowej depresji endogennej, takich jak: bóle głowy (okolicy karku, potylicy, opasujących głowę), poczucie dyskomfortu (ciężaru) w klatce piersiowej.

DSM IVTR wymienia w depresji wśród objawów somatycznych: klucica, bóle całego ciała, głowy, pleców, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

W badanej przez Simona i wsp. grupie 1146 chorych z dużą depresją u 69% osób wyłączną przyczyną zgłoszenia się do lekarza były objawy somatyczne (86).

W badaniach pacjentów lekarzy ogólnych aż 75% osób z zaburzeniami spełniającymi kryteria rozpoznania dużej depresji zgłaszało objawy nie związane z nastrojem, a ponad 50% z tej grupy osób jako główny problem zgłaszało objawy bólowe (103).

Duże depresje u osób ze skargami somatycznymi nie są rozpoznawane dziesięć razy częściej (102). Toteż można sądzić, że częste w depresjach objawy bólowe są czynnikiem ryzyka nierozpoznawania depresji. Dotyczy to zwłaszcza chorych ze schorzeniami narządu ruchu, oraz nasilonymi bólami głowy i pleców (21).

Większość chorych z uogólnionymi bólami otrzymuje wyłącznie leczenie somatyczne (które zwykle jest mało skuteczne). W badaniu Rosta i wsp. (80) leczenie psychiatryczne uzyskało tylko 9% chorych, a wyłącznie somatyczne leczenie aż 91%.

Według teorii bramkowania psychologiczną modulację odczuwania bólu, z uwzględnieniem jej neurologicznego podłoża, można ocenić w aspekcie odczuwania – percepcji sensorycznej, przeżywania – motywacji i poznawczym – oceny. Landowski (49) podkreśla rolę emocjonalno-poznawczego składnika bólu, który często wiąże się z depresyjnym przeżywaniem lub z pełnym zespołem depresyjnym.

Von Korff i Simon (107) wykazali powiązanie pomiędzy nasileniem depresji (w skali SCL-90) a liczbą miejsc bólu i okresem trwania bólu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem. Autorzy ci potwierdzili częstsze współwystępowanie tych zaburzeń lecz nie ustalili znaczenia bólu dla ciężkości depresji. Według Corruble i Guelfie'go z ciężkością depresji korelują bóle pleców, mięśni, kręgosłupa i poczucie opresji w klatce piersiowej (11).

U chorych depresyjnych z bólami somatycznymi częściej notowano ubytek energii, zaburzenia snu, niepokój, natomiast nie stwierdzono związku dolegliwości bólowych z poczuciem winy i osamotnienia.

Wykazano większe nasilenie bólu u chorych z depresją, zwłaszcza u osób starszych i u kobiet (35, 101). Niejasne jest powiązanie obniżenia nastroju z percepcją i tolerancją bólu, ale wykazano korelację pomiędzy obniżeniem nastroju i małą tolerancją bólu (113). Rzadziej ból pojawia się u chorych już będących w depresji, częściej ją poprzedza lub występuje równocześnie.

Poveler i in. (75) dokonali przeglądu 74 badań opublikowanych w czasopiśmie europejskich (Unii Europejskiej i Szwajcarii) poświęconych związkowi fizycznych objawów bólowych i depresji. Większość badań przeprowadzono u osób z dolegliwościami bólowymi. Nie udało się znaleźć prac, w których ba-

danoby w przekroju podłużnym (w przebiegu zaburzeń) związek pomiędzy depresją i somatycznymi objawami bólowymi, jego znaczenie prognostyczne lub wpływ na ogólny stan zdrowia (jakość życia, koszt leczenia itp.).

Somatyczne dolegliwości bólowe zgłasza 40–70% chorych depresyjnych. Do najczęstszych należą: bóle głowy, karku, żołądkowo-jelitowe, układu mięśniowo-szkieletowego (39, 70, 104).

W depresjach u 18,81% (39) chorych występują objawy z układu moczowo-płciowego, u 68,31% chorych bóle układu mięśniowo-szkieletowego (39). Często też (60,39%) chorzy zgłaszają bóle głowy, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (24,75%) i z układu krążenia (24,75%) (39, 104).

Ohayon i Schaltzberg (70) w badaniu 18.980 chorych z pięciu krajów wykazali, że odsetek chorych skarżących się na bóle jest tym większy, im więcej jest obecnych objawów depresji. U 16,5% chorych był obecny jeden objaw depresji, w tej grupie 27,6% chorych cierpiało na przewlekłe bóle. U chorych z 5 objawami depresyjnymi 37,9% skarżyło się na bóle, a wśród chorych z 8 objawami depresji aż 61,9% równocześnie odczuwało długotrwałe utrzymujące się dolegliwości.

Z drugiej strony w badanej populacji dużą depresję stwierdzono u 4% osób. U 40% z nich występowało przewlekłe schorzenie bólowe. Istotne różnice pomiędzy współistnieniem objawów bólowych u osób z dużą depresją i bez depresji były wyrażone zarówno w odniesieniu do bólów pleców (OR [odds ratio] 5,3), głowy (OR 4,4), kończyn (OR 3,4), żołądkowo-jelitowych (OR 2,0), stawów (OR 2,3).

Geerlings i in. (27) stwierdzili gorszą prognozę w depresji przy współistnieniu dolegliwości bólowych. Remisję obserwowano u 9% chorych z depresją i bólami i u 47% chorych depresyjnych bez dolegliwości bólowych.

Ohayon i Schaltzberg (70) stwierdzili dłuższe o 6 miesięcy trwanie depresji u chorych z przewlekłym schorzeniem bólowym.

Badania epidemiologiczne osób będących w opiece podstawowej wykazały częste współistnienie bólu z depresją i lękiem (107). W depresjach stwierdzano częstsze bóle rozlane, upośledzające aktywność. Wykazano, że osoby z niesprecyzowanymi dolegliwościami bólowymi i z depresją znacznie gorzej funkcjonują w życiu (37).

Powszechnie stosowane skale psychopatologiczne depresji nie pozwalają na ocenę nasilenia bólu i innych objawów somatycznych, często obecnych w depresjach. Wydaje się, że nie tylko w leczeniu przewlekłych chorób somatycznych, ale także depresji powtarzana ocena nasilenia objawów somatycznych może mieć istotne znaczenie praktyczne, może bowiem wnieść istotne informacje na temat skuteczności leczenia. Majkowicz i Lamparska (60) do oceny objawów bólowych polecają skalę wzrokowo-analogową (VAS) ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*) oraz służący do oceny nasilenia sensorycznego i emocjonalnego bólu Arkusz Oceny Bólu (AOB).

1.2. Depresje u chorych z przewlekłymi bólami

W opiece podstawowej na uporczywe bóle cierpi 22% pacjentów. W grupie tej depresje i zaburzenia lękowe występują czterokrotnie częściej niż u pozostałych chorych (30).

Badania WHO (Sartorius i in., 1993) wykazały, że ból nie jest specyficznie związany z depresją, ale że z przewlekłymi stanami bólowymi często współistnieją depresje (32,4%), zaburzenia lękowe (35,3%), lub obydwa zaburzenia (47,2%). Tylko u 8,6% osób z przewlekłymi bólami nie stwierdzono zaburzeń psychicznych.

Częstsze występowanie depresji stwierdzono także u chorych z przewlekłymi chorobami narządu ruchu (58) szczególnie z fibromalgią – 70% chorych (38), u osób leczonych z powodu przewlekłych chorób, zwłaszcza u osób hospitalizowanych (43).

Dwuletnia katamneza osób cierpiących na schorzenia przebiegające z bólem wykazała, że chorzy z nasilonymi bólami częściej byli w przewlekłej depresji, ale nasilenie dolegliwości bólowych nie wpływało na ciężkość depresji.

Czynniki psychologiczne, w tym także depresja, odgrywają rolę w wystąpieniu, nasileniu, zaostrzeniach i podtrzymywaniu, w przewlekaniu się bólu (60).

Ból przewlekły i depresja współwystępują u pacjentów z bólami „psychogennymi”, jak i w bólu na podłożu zmian organicznych.

Wśród chorych z zespołami bólowymi objawy depresji stwierdza się częściej u kobiet. Do czynników ryzyka wystąpienia depresji u chorych z przewlekłymi bólami zalicza się: starszy wiek, samotność, niższe wykształcenie, obciążenie problemami ekonomicznymi i prawnymi.

Przeglądy doniesień wskazują na występowanie objawów depresyjnych u chorych z przewlekłym bólem u 30–60% pacjentów (56).

Duże depresje u chorych z przewlekłym bólem występują częściej, niż u chorych z innymi przewlekłymi chorobami somatycznymi (4, 89). Jedno z pierwszych badań populacyjnych (15) wykazało częste występowanie depresji (oceniającej w skali S.C.-90), w rozlanych bólach, u osób niesprawnych z powodu bólu.

Stwierdzono zarówno częstsze występowanie zaburzeń psychicznych (depresyjnych i lęku) u chorych na nowotwory z nasilonymi bólami (1, 13, 62, 90), jak i większą niesprawność i bardziej nasilony ból u osób cierpiących na nowotwór oraz depresję (51, 90). Natomiast badania zaprzeczyły wcześniejszej tezie (Shekelle i in., 1981, 85), że depresja jest czynnikiem ryzyka choroby nowotworowej (32, 42, 114).

Von Korff i Simon (107) przeanalizowali wyniki badań przeprowadzonych u 5.438 osób leczonych w opiece podstawowej (81), u 1.016 osób ze schorzeniami bólowymi (105), prospektywnego badania bólu i depresji u 803 osób (106), katamnezy krótkotrwałego badania 195 chorych z bólem pleców oraz długotrwałego badania 2.389 chorych z bólami głowy, pleców, zuchwy (105). Wyniki analizy przemawiają za tym, że nie ma specyficznego związku depresji i dolegliwości przebiegających z bólem, ale ból może nasilać poczucie utraty energii, lęk i zaburzenia snu.

Badania prospektywne osób z przewlekłą depresją i z przewlekłymi migrenami wskazują na to, że przewlekłe depresje nie wiążą się z pojawieniem się nowych dolegliwości bólowych w obrębie jamy ustnej, pleców, zuchwy, ale więcej pojawia się w depresjach silnych bólów głowy i bólu w klatce piersiowej.

2. Teorie dotyczące związku bólu i depresji

Związek bólu z depresją można rozpatrywać w aspekcie neurobiologicznym, psychologicznym i behawioralnym.

Powiązanie patogenetyczne wynika z udziału neuroprzekaźników (serotoniny i noradrenaliny) odgrywających istotną rolę zarówno w depresji, jak i w modulacji bólu. Może więc w zaburzeniach afektywnych istnieć upośledzenie przekazywania bólu, a bodźce bólowe mogą prowokować lub nasilać zaburzenia nastroju. U podłoża depresji i bólu leżą podobne dysfunkcje neurochemiczne. Drogi zstępujące od jądra szwu (serotoninerdyczna) i z miejsca sinawego (noradrenergiczna) do rdzenia hamują impulsy z wnętrza ciała i układu mięśniowo-szkieletowego. Zwykle jest to silne działanie tłumiące, ale w stanie silnego stresu lub w sytuacjach zagrażających życiu może dojść do całkowitego zahamowania dojścia bodźca bólowego. Dysfunkcja dróg zstępujących może także powodować zwiększoną wrażliwość na ból i jego nasilenie. W przypadku zaburzeń funkcji obu systemów neuroprzekaźników nawet zwykłe odczucia mogą być odczuwane jako przykre lub jako ból. Toteż leki hamujące wychwyty zwrotne obu neuroprzekaźników dają szansę zmniejszenia objawów poprzez działanie w układzie korowo-limbicznym, jak i poprzez hamowanie komórek rogów tylnych rdzenia (91, 92).

Z punktu widzenia psychologii przewlekły ból jest formą somatyzacji, w której negatywne emocje mogą wyrażać się somatycznie, także bólem. Wzmożenie somatosensoryczne polega na zwiększonej skłonności do odczuwania i obejmuje dysforie i odczucia bólowe (6). Obejmuje ono komponent zbliżony do neurotyzmu oraz powoduje wzmocnienie psychologicznego cierpienia.

Na poziomie behawioralnym uważa się depresję za stan upośledzający sprawność społeczną i obniżający aktywność, będący wynikiem wyuczonej bezradności. Zależności te sprawiają, że ból i depresja wzajemnie wzmagają się. Ból wyzwała niepokój i pesymizm, a depresja upośledza zdolność do radzenia sobie z bólem, co nasila niesprawność, a także odczuwanie dyskomfortu pod wpływem impulsów docierających z ciała.

3. Wpływ leków przeciwdepresyjnych (LPD) na ból

Leki przeciwdepresyjne przeciwnie do opiatów i haloperidolu nie wiążą receptorów opioidowych, a raczej stymulują te receptory w o.u.n. (2). Za mechanizm działania LPD w bólu uważa się hamowanie wychwyty monoamin. Kocher (47) wykazał, że spadkowi aktywności neuronów serotoninerdycznych towarzyszy zwiększanie się bólu.

W mechanizmie działania morfiny także istotną rolę może odgrywać serotonina (63), u zwierząt uszkodzenie neuronów serotoninerdycznych znosi działanie przeciwbólowe morfiny, a leki analgetyczne mogą zwiększać aktywność neuronów serotoninerdycznych (3).

Postulowano, że działanie przeciwbólowe LPD wiąże się z ich wpływem na metabolizm substancji P (40). Przemawiają za tą tezę wyniki badań u myszy, której podanie domózgowe imipraminy blokującej receptory dla substancji P w rdzeniu hamowało zachowania nociceptywne indukowane substancją P. Działania tego nie zmieniało podanie antagonisty receptorów alfa (fentolaminy), antagonisty receptorów serotonergicznym (metyzergidu) ani antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu).

3.1. *Badania przeprowadzone na zwierzętach*

Przewlekły ból charakteryzuje się większą wrażliwością na ból, niższym progiem odczuwania bodźców bólowych i epizodami spontanicznie występujących bólów. W neuropatiach wywołanych uszkodzeniem neuronów wykazano spadek wrażliwości na ból po amitryptylinie i dezipraminie, ale nie po fluoksetynie (19, 83). Ustąpienie bólu po LPD u myszy wiąże się ze stymulacją centralnego systemu NA i 5HT, co wskazuje na to, że w działaniu przeciwbólowym LPD pośredniczą te układy (91, 100).

Wykazano ostatnio (77), że milnacipram i duloksetyna odwracają nadwrażliwość termiczną wywołaną podwiązaniem nerwów. Wykazano także, że w bólu po wstrzyknięciu formaliny do łapy szczura znaczne działanie antynocetywne wywierały inhibitory wychwytu NA: tionisoksetyna, nortryptylina i maprotylina oraz leki o podwójnym działaniu na wychwyt monoamin: imipramina i milnacipran, podczas gdy fluoksetyna działała znacznie słabiej (112).

3.2. *Badania skuteczności leków przeciwdepresyjnych w zespołach bólowych*

Fishbain (24) podsumował dane z piśmiennictwa (periodyków, podręczników, streszczeń) z okresu 1966–1999 dotyczące oceny działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych. Uwzględnił także opracowania i metaanalizy badań klinicznych dostępnych w bazach danych.

Działanie przeciwbólowe LPD porównywano z placebo w kilkudziesięciu badaniach u osób w ostrych i przewlekłych zespołach bólowych.

Przeprowadzono także 4 metaanalizy skuteczności LPD w przewlekłych zespołach bólowych:

Ongena i Houdenhove (72) uwzględnili wyniki 48 badań, w których stosowano różne LPD, Mc Quay i in. (67) 20 badań u chorych z neuralgiami, Fishbain i in. (23, 25) 11 badań w bólach psychogennych i zaburzeniach somatoformicznych, Philipp i Fickinger (73) 47 badań.

Wszystkie wymienione analizy wykazały przewagę skuteczności leków nad placebo. Wyniki badań w ostrych, kooperacyjnych zespołach bólowych wskazują na lepszą od placebo skuteczność małych dawek (50 mg) amitryptyliny – badanie 28 chorych (44). W jednym badaniu wykazano porównywalne działanie klomipraminy i pentazocyny – u 40 pacjentów (99) i niekorzystny antagonizujący działanie morfiny wpływ fluoksetyny – 70 pacjentów (28).

Wykazano, że dezipramina, ale nie amitryptylina, w dawce 25 mg potencjalizuje i wydłuża działanie przeciwbólowe morfiny (52), chociaż w ostrych bólach

kręgosłupa wykazano działanie przeciwbólowe porównywalne z acetaminofenem amitryptyliny w dawce dobowej 150 mg (93).

W badaniu 60 osób z ostrym bólem w klatce piersiowej Cannon i in. (10) wykazali zmniejszenie częstości bólu pod wpływem imipraminy (50 mg).

W 13 badaniach u osób z przewlekłymi bólami kręgosłupa stosowano różne TLPD, trazodon, paroksetynę i maprotylinę (72). W 10 z tych badań stosowano leki wpływające na wychwyt NA i 5HT, w pięciu leki działające noradrenergicznie, w dwóch serotonergicznie. W siedmiu z 10 badań leków wpływających na wychwyt obu neuroprzekazników (NA oraz 5HT) wykazano działanie przeciwbólowe. Działanie przeciwbólowe wykazano w czterech z pięciu badań leków o mechanizmie noradrenergicznym (u 80% badanych). Obydwa leki działające serotonergicznie (trazodon, paroksetyna) nie wykazywały właściwości przeciwbólowych.

Efekt przeciwbólowy LPD i placebo porównywano w 28 badaniach u osób z bólami głowy. W 18 z nich stosowano LPD o podwójnym mechanizmie działania (amitryptylinę, imipraminę, klomipraminę, doksepinę w dawkach od 10 do 150 mg/dz), w 15 LPD serotonergiczne (mianserynę, famoksetynę, fluoksetynę, citalopram, fluwoksaminę), w dwóch dezipraminę, w jednym maprotylinę. Wyniki zestawienia tych badań wykazały działanie przeciwbólowe leków o podwójnym mechanizmie działania u 77,7% pacjentów, oraz u ok. połowy osób, u których stosowano leki działające selektywnie na jeden układ przekazywania.

Badanie przeprowadzone u 23 pacjentek z przewlekłymi bólami miednicy wykazało brak działania przeciwbólowego sertraliny (16).

W bólach nowotworowych oceny działania imipraminy były sprzeczne (22, 108).

Przeprowadzono 13 badań porównujących LPD z placebo w bólach reumatycznych (73, p. tabela 1). W 11 z nich oceniano leki o podwójnym mechanizmie działania (amitryptylinę, trimipraminę), w 4 leki serotonergiczne (trazodon, fluoksetynę), w jednym dezipraminę, w jednym mianserynę.

Porównanie działania przeciwbólowego w schorzeniach reumatycznych pozwala na potwierdzenie ich skuteczności u 63,6% leczonych lekami SNRI, i u ok. połowy osób, u których stosowano SSRI.

W bólach w fibromalгии przeprowadzono 10 badań (8 amitryptyliny i 2 cyklobenzapryny), w trzech SSRI (citalopramu i fluoksetyny). Wszystkie badania potwierdziły skuteczność SNRI (amitryptyliny w dawkach dobowych 25–50 mg, cyklobenzapryny 30–40 mg) oraz nieskuteczność SSRI (fluoksetyny i citalopramu w dawce 20 mg).

W bólach mięśni twarzy przeprowadzono dwa badania: amitryptyliny (w dawce średniej 129 mg – 84) i fluoksetyny (20 mg – 36), w obu wykazano większą niż placebo skuteczność obu leków.

W gojeniu w chorobie wrzodowej badano trimipraminę (6 badań) w dawce 25–75 mg oraz doksepinę (50–100 mg). U 75% osób wykazano korzystne działanie LPD.

W dolegliwościach bólowych w zespole drażliwego jelita badano działanie dezipraminy i amitryptyliny (29, 76). W obu badaniach wykazano większą skuteczność obu leków niż placebo.

Tabela 1. Wyniki badań porównujących działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych (za Philipp i Fickinger, 1993)

Wynik leczenia (odsetek popraw)	Liczba chorych	Rozpoznanie	Autor (rok)
imipramina > amitryptylina klomipramina > amitryptylina nialamid = klomipramina	119	bóle nowotworowe	Bernard i Schenrer (1972)
doksepina > amitryptylina	80	bóle głowy	Ohasha i in. (1973)
amitryptylina = trazodon	45	bóle nowotworowe	Ventafridda i in. (1988)
amitryptylina = dezipramina (74%) (61%)	76	neuropatie	Max i in. (1992)
doksepina = amitryptylina (53%) (43%)	40	napięciowe bóle głowy	Wörz i Scherhag (1991)
amitryptylina > zimelidyna (60%) (7%)	30	neuralgie	Watson i Evans (1985)
amitryptylina > maprotylina	30	neuralgie	Watson i in. (1990)
doksepina > dezipramina (60%) (40%)	18	bóle krzyża	Ward i in. (1984)
klomipramina > nortryptylina	39	różne bóle	Panerai i in. (1990)
klomipramina = dezipramina	19	polineuropatie	Sindrup i in. (1990)
klomipramina > amitryptylina	18	bóle mięśni	Sternbach i in. (1976)
klomipramina = mianseryna (57%) (54%)	76	bóle napięciowe	Langemark i in. (1990)
klomipramina = maprotylina (80%) (71%)	37	zapalenie ścięgien	Bibolotti i in. (1986)
klomipramina > maprotylina (63%) (36%)	70	bóle czynnościowe	Eberhard i in. (1988) Sundequist i in. (1989)
amitryptylina > fluoksetyna (74%) (48%)	84	neuropatie	Max i in. (1992)
dezipramina > fluoksetyna (61%) (48%)	84	neuropatie	Max i in. (1992)

W bólach o różnej etiologii porównywano z placebo skuteczność zimelidyny (2 badania), amitryptyliny (4 badania) i doksepiny (jedno badanie). Podsumowanie wyników tych badań wskazuje na skuteczność SNRI u 60% chorych, a SSRI u połowy pacjentów.

Phillip i Fickinger (73) podsumowali wyniki 68 porównań działania w bólu leków i placebo opublikowanych do 1992 roku.

Metaanaliza tych badań wykazała działanie leków u 70% chorych i istotną przewagę skuteczności leków nad placebo. Autorzy 24 badań (1.370 chorych), podali odsetki poprawy. Różnica popraw po lekach (57%) i po placebo (u 31%) była istotna statystycznie ($p=0,007$).

Odsetek popraw po placebo był więc porównywalny z procentem popraw w depresjach po placebo, podczas gdy odsetek popraw dotyczący działania przeciwbólowego leków był mniejszy niż w przypadku działania przeciwdepresyjnego (ok. 70%). Dawki leków przeciwdepresyjnych stosowane w badaniach działania przeciwbólowego były mniejsze od zalecanych w depresjach.

Brak różnicy działania leku i placebo w badaniach, w których autorzy podali odsetek popraw dotyczył:

- maprotyliny w bólach krzyża (Starch i Steck, 1982),
- trazodonu w mielopatiach (Davidoff i in., 1987),
- mianseryny w bólach idiopatycznych (Loldrup i in., 1989),
- klomipraminy i mianseryny w napięciowych bólach głowy (Langenmark i in., 1990), amitryptyliny w bólach psychogennych (Pilowsky i Barrow, 1990),
- fluoksetyny u chorych z neuropatiami (Max i in., 1992).
- doksepiny (przy równoczesnym znacznym odsetku popraw po placebo) u leczonych z powodu bólu głowy.

Analiza wyników badań otwartych, w których oceniono skuteczność leków przeciwdepresyjnych w różnych przewlekłych chorobach przebiegających z dolegliwościami bólowymi (73) objęła 74 prace. Działanie imipraminy oceniono w 16 badaniach (w schorzeniach neurologicznych, bólach nowotworowych, artretycznych, polineuropatiach, bólach czynnościowych, zapaleniu ścięgien i mięśni, w bólach związanych z zabiegami chirurgicznymi) u 603 chorych. Wyniki badań wskazywały na poprawę zaburzeń u wszystkich chorych z polineuropatiami, u 50–80% chorych z nowotworami, u 70–80% chorych w schorzeniach neurologicznych, u 59–75% chorych ze schorzeniami stawów, u 75% chorych z bólami pooperacyjnymi, u 85% chorych z bólami psychogennymi oraz nie wykazano działania (poprawa u 11% chorych) w zapaleniu ścięgien.

Działanie przeciwbólowe klomipraminy oceniono w badaniach otwartych u 464 chorych. Skuteczność klomipraminy potwierdzono u 80% chorych z bólami fantomowymi, u 66–85% chorych w bólach nowotworowych, u 80% chorych z lumbalgiami lub neuropatiami, u 75% osób ze schorzeniami neurologicznymi, u 57% chorych ze schorzeniami reumatycznymi, u 60% chorych z napięciowymi bólami głowy i u 93% chorych z bólami organicznymi.

Amitryptylinę oceniono w bólach u 348 chorych. Działanie przeciwbólowe obserwowano u 80–84% chorych z bólami psychogennymi, u 91% osób z pourazowymi bólami głowy, u 60–100% chorych z neuralgiami. W pojedynczych badaniach oceniono działanie przeciwbólowe fenelzyny (u 70% osób poprawa w bólach mięśni twarzy), doksepiny (u 72–88% w bólach głowy, u 77% w bólach czynnościowych), maprotyliny (u 72% badanych poprawa w bólach czynnościowych i u 83% w bólach krzyża) i mianseryny (u 67% poprawa w bólach czynnościowych).

3.3. Porównanie działania przeciwbólowego różnych leków przeciwdepresyjnych

W ocenie działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych pojawia się kilka istotnych pytań. Dotyczą one sposobu i siły działania poszczególnych leków

(grup leków) na ból oraz związku działania przeciwbólowego z działaniem przeciwdepresyjnym.

W ocenie pacjentów wpływ LPD na ból różni się od działania leków przeciwbólowych. Jest opisywane jako zwiększenie dystansu do bólu („depersonalizacja bólu”), a nie jako zmieniające odczuwanie bólu (78), dlatego też określane jest jako antynoceptywne.

W niektórych badaniach wykazano działanie przeciwbólowe tylko u chorych z równoczesną depresją (doksepiny – 35, klomipraminy – 7, 53, amitryptyliny, dezipraminy i fluoksetyny – 64, 65, 66).

Hipotezy, że LPD wpływają na ból tylko przez działanie przeciwdepresyjne nie potwierdziły kolejne badania kliniczne (88, 111) ani meta-analiza (71,72). Ponadto w niektórych badaniach LPD działały przeciwbólowo i nie wpłynęły na obecne zaburzenia depresyjne (41, 48, 55, 64, 109), a także działały u osób, u których nie stwierdzono depresji (45). Działanie przeciwbólowe pojawia się wcześniej (po 3–7 dniach) niż przeciwdepresyjne, a także po stosowaniu mniejszych dawek (34, 35). Potwierdzono we wszystkich metaanalizach istotnie większy odsetek chorych z poprawą po stosowaniu LPD w porównaniu z placebo. Wyniki te mogą przemawiać za postulowanym przez niektórych autorów (8, 69) silniejszym działaniem przeciwbólowym LPD u chorych z przebyłą lub aktualnie obecną depresją.

Nie wykazano też różnic działania różnych LPD w bólach głowy, nadbrzusza, w bólach związanych z zapaleniem zatok, z przewlekłym wyczerpaniem, fibromalgią (71). Natomiast w przewlekłych bólach neuropatycznych (w półpaści i cukrzycy) były skuteczne LPD o podwójnym mechanizmie działania (TLPD, amitryptylina, dezipramina, wenlafaksyna), natomiast działanie badanych SSRI (zimidyny, fluoksetyny i trazodonu) nie było większe niż placebo (65).

Pośrednią, ale słabszą niż SNRI siłę działania wykazała paroksetyna i citalopram.

Porównanie wyników badań LPD z placebo (tabela 2) sugeruje więc, że korzystniej w zespołach bólowych działają leki hamujące równocześnie wychwyt noradrenaliny i serotoniny.

Także wyniki uzyskane w badaniach innych autorów (14, 59, 87) wskazywały na przewagę działania leków SNRI nad NRI a zwłaszcza nad SSRI. Wyniki te zapoczątkowały badania, w których oceniano działanie w bólu leków przeciwdepresyjnych selektywnie hamujących wychwyt noradrenaliny i serotoniny (SSNRI).

Przeprowadzono badania wenlafaksyny, milnacipranu i duloksetyny.

Wenlafaksyna

W badaniu naprzemiennym u 16 zdrowych osób wykazano, że wenlafaksyna zwiększa próg pobudliwości bólowej na stymulację prądem (17). Przeprowadzono kilka otwartych badań skuteczności: w bólu neuropatycznym, w neuropatii cukrzycowej (trzy badania) i w fibromialgii (77, 95, 97, 98).

W podwójnie ślepej próbie z placebo w neuropatii cukrzycowej wenlafaksyna w dawce 150–225 mg/dz istotnie redukowała ból (95). U 13 pacjentek z rakiem sutka wenlafaksyna redukowała nasilenie intensywności miejscowo odczuwanego bólu, ale nie zmniejszała ogólnie odczuwanego bólu (96).

Tabela 2. Badania porównujące skuteczność leków z placebo (Philipp, Fickinger, 1993)

Lek	Dawka dobową w mg	Liczba badań, w których wykazano działanie		
		silniejsze	równe	słabsze
klomipramina	75–125	4	4	
amitryptylina	75–125	3	3	4
doksepina	75–125	2	1	
imipramina	75–125	2		
dezipramina	75–125	1	2	1
mianseryna	30–60		1	
maprotylina	50–100		1	2
trazodon	100–200		1	
nortryptylina	75–125			1
paroksetyna	20–40			1
fluoksetyna	20–49			2
zimelidyna				1

Entsua (18) przeprowadził analizę wyników 31 randomizowanych badań klinicznych, w których przez 8 tygodni stosowano wenlafaksynę (18) u 7.422 chorych w depresji. Badał ustępowanie objawów lęku i somatycznych oraz odsetek znacznych popraw i remisji. W analizowanych badaniach jako leki referencyjne stosowano fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, citalopram i fluwoksaminę. Analiza wykazała znamienne większą redukcję lęku i objawów somatycznych w HAMD21 (lęk psychiczny, lęk somatyczny, objawy z przewodu pokarmowego, somatyczne, wgląd) po leczeniu wenlafaksyną w porównaniu do SSRI.

U istotnie większego odsetka osób leczonych wenlafaksyną niż SSRI całkowicie ustąpiły objawy somatyczne (ból pleców, głowy, mięśni spadek energii, zmęczenie, uczucie ciężaru kończyn, głowy, pleców). Wyniki metaanalizy wskazują na większą skuteczność wenlafaksyny niż SSRI w objawach somatycznych w depresjach, chociaż SSRI istotnie częściej niż placebo przyniosły poprawę lub ustąpienie objawów.

Milnacipran

Opisano kazuistykę działania milnacipranu w bólach języka, w schorzeniach reumatycznych i w neuralgii po półpaścu.

W jednym badaniu kontrolowanym w fibromalgiu u 30% pacjentów uzyskano redukcję intensywności bólu o 50% w porównaniu do 9% chorych otrzymujących placebo (9).

Duloksetyna

Duloksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o podwójnym mechanizmie działania, w odróżnieniu od wenlafaksyny hamującym w równym stopniu

wychwył NA i 5HT. Detke i wsp. (14) wykazali, że stosowanie duloksetyny powodowało wyraźną redukcję bólu pleców i ramion.

Na podstawie wyników badań wskazujących na większą skuteczność leków przeciwdepresyjnych o podwójnym mechanizmie działania nad lekami działającymi selektywnie, także pod względem odsetka popraw (14, 91, 98) Malinckrodt i wsp. (61) postanowili sprawdzić hipotezę, czy stosowanie duloksetyny wiąże się nie tylko z poprawą depresji, i objawów somatycznych, ale też z większymi odsetkami remisji (pełnego ustąpienia objawów), niż po SSRI (fluoksetynie, paroksetynie).

W badaniu wielośrodkowym (z doborem losowym, kontrolowanym, podwójnie ślepy) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny stosowanej przez 8–9 tygodni w dawkach 40–80 mg/dz w porównaniu z placebo, fluoksetyną i paroksetyną. W czterech badaniach oceniono także w skali analogowej nasilenie dolegliwości bólowych. Badaniem objęto 1.340 chorych: 585 otrzymywało placebo, 177 duloksetynę w dawce 40 mg, 251 duloksetynę w dawce 60 mg, 175 duloksetynę w dawce 80 mg i 152 duloksetynę w dawce 120 mg/dz. Remisje (ustąpienie objawów) uzyskano po leczeniu u 43–44% po stosowaniu 60 mg, u 57% po stosowaniu 80 mg i 56% po stosowaniu duloksetyny w dawce dobowej 120 mg.

W każdym z badań duloksetyna w dawce od 60 mg działała skuteczniej niż placebo. Porównanie ocen objawów bólowych w skali VAS (ból uogólnionego, pleców, ramion, ból po przebudzeniu) wykazało większą skuteczność leku w dawkach 40–60 mg, niż placebo. Lek powodował redukcję nasilenia dolegliwości bólowych o 25–50% (placebo do 20%). Poprawa objawów bólowych, jak wynika z analizy występowała niezależnie od poprawy objawów depresyjnych.

Podsumowanie

Liczne badania kliniczne i metaanalizy (72, 88, 111) przeczą tezie, że LPD wpływają na ból wyłącznie dzięki efektowi przeciwdepresyjnemu. W niektórych badaniach wykazano działanie przeciwbólowe tych leków przy braku wpływu na równocześnie obecną depresję (41, 48, 55, 64, 109) oraz u osób z dolegliwościami bólowymi bez depresji (45).

Wykazano (23, 24, 25), że LPD działają przeciwbólowo w bólach przewlekłych i neuropatiach i w bólach psychogennych.

Działanie przeciwbólowe LPD pojawia się wcześniej niż przeciwdepresyjne (poprawę notuje się po 3–7 dniach leczenia, po stosowaniu mniejszych niż przeciwdepresyjne dawek leków (34).

Wydaje się, że działanie przeciwbólowe LPD jest silniejsze u chorych z przebyłą lub równoczesną depresją (8, 69).

Wyniki badań ze zwierzętami (25) i prób klinicznych (14, 54, 59, 87) wskazują, że najsilniej na objawy bólowe działają LPD o podwójnym mechanizmie działania (SNRI), słabiej działające noradrenergicznie (NRI), a najmniej skuteczne są SSRI.

Obecność objawów somatycznych u chorych depresyjnych, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu przy użyciu SSRI (21) oraz związek remisji z ustą-

pieniem dolegliwości somatycznych (98) sugerują, że zwłaszcza u chorych depresyjnych z nasilonymi dolegliwościami bólowymi ze stosowaniem leków o podwójnym wpływie na wychwyt monoamin może wiązać się z korzystniejszym wynikiem leczenia.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują bowiem istnienie związku pomiędzy ustąpieniem dolegliwości bólowych towarzyszących depresji, a uzyskaniem remisji, co może wiązać się z lepszym wynikiem leczenia (mniejszym ryzykiem nawrotu?).

Chociaż ustalenia te wymagają jeszcze potwierdzenia w odpowiednio zaplanowanych badaniach długoterminowych, to wskazują na celowość dokładniejszej oceny dolegliwości bólowych u chorych w depresji. Zmiana nasilenia bólu w trakcie leczenia depresji stanowi ważną dodatkową informację przydatną do oceny poprawy i skuteczności leczenia.

Wykonane dotychczas badania wskazują także na przydatność leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza SSNRI) u chorych w ostrych i przewlekłych zespołach bólowych, także u osób nie będących w depresji.

Piśmiennictwo

1. Ahles T.A., Blanchard E.B., Ruckdeschel M.A. i in.: Multidimensional nature of cancer-related pain. *Pain*, 1983, 17, 277–288
2. Antkiewicz-Michalik L., Rokosz-Pelc A., Vetulani J.: Increase in rat cortical (3H)-naloxone bindings site density after chronic administration of antidepressant agents. *Eur. J. Pharmacol.*, 1984, 102, 179–181
3. Aschoff J.C.: Neurotransmitter und Schmerz. : Kocher R. (red.), *Psychopharmaka bei chronischem Schmerz*, 28–40, Ciba-Geigy, Basel, 1987
4. Banks S.M., Kerns R.D.: Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. *Psychol Bull.*, 1996, 119, 95–110
5. Barksy A.: Patients who amplify bodily sensations. *Ann Int Med* 1979, 91, 63–70
6. Barksy A.: Amplification, somatization, somatoform disorders. *Psychosomatics*, 1992, 33, 24–34
7. Bech P., Jorgensen B., Norrelund N., Loldrup D., Langemark M., Hanse H.J.: Pains as presentations symptoms of depression in liaison psychiatry as evidenced by outcome of clomipramine treatment. Two placebo-controlled trials. *Nord.Psychkiat. T.*, 1989, (suppl. 20), 43, 89–94
8. Bradley J.J.: Severe localized pain associated with the depressive syndrome. *Br. J. Psychiatry*, 1963, 109, 741–745
9. Briley M.: New hope in the treatment of painful symptoms in depression. *Curr Op Invest. Drugs* 2003, 4, (1), 42–45
10. Cannon R.O., Quyyumi A.A., Mincemoyer R., Stine A.M., Grecely R.H., Smith W.B. I in.: Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N. Engl J. Med.* 1994, 330, 1411–1417
11. Corruble E., Guelfi J.D.: Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000, 33, 307–309
12. Davidoff G., Guarracini M., Roth E., Sliwa J., Yarkony G.: Trazodone hydrochloride in the treatment of dysethetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 1987, 29, 151–161
13. Derogatis L.R., Morrow G.R., Fetting J. i in.: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *J. Am. Med. Assoc.* 1983, 249, 751–757

14. 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, 4, 308–315
15. Dworkin S.F., Von Korff M., Resche L.: Multiple pains and psychiatric disturbance. An epidemiological investigation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 239–244
16. 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
17. 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 (4), 245–251
18. Entsuah R.: Venlafaxine vs SSRIs: Comparison of somatic symptom resolution. 16 Kongres ECNP, Praha, 2003
19. Esser M.J., Sawynok J.: Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain* 1999, 80 (3), 643–653
20. Fava M., Dunner D.L., Greist J.H. i in.: Efficacy and safety of mirtazapine in depressed patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2001, 62, 413–420
21. Fava M.: Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 4, 305–307
22. Fiorentino M.: Controlled trial of imipramine as an analgesic in oncology. *Rivista Med Trentina* 1967, 4, 387–397
23. Fishbain D.A., Cutler R.B., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S.: Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder: a meta-analysis. *J. Psychosomatic Med.* 1998, 60, 503–509
24. Fishbain D.A., Cutler R., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S.: Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review. *Pain Medicine* 2000, 1, 310–316
25. Fishbain D.: Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann. Med.* 2000, 32, 305–316
26. Gallagher R.M., Verma S.: Managing pain and comorbid depression: a public health challenge. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 1999, vol 4, 3, 203–220
27. Geerlings S.W., Twisk J.W., Beekman A.T. i in.: Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2002, 37, 23–30
28. Gordon N.C., Heller P.H., Gear R.W., Levine J.D.: Interactions between fluoxetine and opiate analgesia for postoperative dental pain. *Pain* 1994, 58, 85–88
29. Greenbaum D.S., Mayle J.E., Vanegeren L.E., Jerome J.A., Mayor J.W., Greenbaum R.B. i in.: Effects of desipramine on irritable bowel syndrome compared with atropine and placebo. *Dig Dis Sci*, 1987, 32, 257–266
30. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M.: A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain* 2001, 92, (1–2), 195–200
31. Gureje O., Von Korff M., Simon G.E. i in.: Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998, 280, 147–151
32. Hahn R.C., Petitti D.B.: Minnesota Multiphasic Personality Inventory – rated depression and the incidence of breast cancer. *Cancer*, 1988, 621, 845–848
33. Haley W.E., Turner J.A., Romano J.M.: Depression in chronic pain patients: relation to pain, activity, and sex differences. *Pain*, 1985, 23, 337–343
34. Hameroff S., Cork R., Sherer P. I in.: Doxepin effects on chronic pain depression and plasma opioids. *J. Clin. Psychiatry*, 1982, 42, 22–26
35. Hameroff S.R., Weiss J.L., Lerman J.C., Cork R.C., Watts K.S., Crago B.R., Neuman C.P., Womble J.R., Davis T.P.: Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 1984, 45, 47–52

36. Harrison S.D., Glover L., Feinmann C., Pearce S.A., Harris M.: A comparison of antidepressant medication alone and in conjunction with cognitive behavioral therapy for chronic idiopathic facial pain. *Progr Pain Res Manage* 1997, 8, 663–671
37. Hiller W., Fithcher M., Rief W.: A controlled treatment study of somatoform disorders including analysis of healthcare utilization and cost-effectiveness. *J. Psychosom. Res.* 2003, 54, 369–380
38. Hudson J.I., Hudson M.S., Pliner L.F., Goldenberg D.L., Pope H.G. Jr.: Fibromyalgia and major affective disorder: A controlled phenomenology and family history study. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142 (4), 441–446
39. Ierodiakonou C.S., Iacovides A.: Somatic manifestations of depressive patients in different psychiatric settings. *Psychopathology* 1987, 20, 136–143
40. Iwashita T., Shimizu T.: Imipramine inhibits intrathecal substance P induced behavior and blocks spinal cord substance P receptors in mice. *Brain Res.*, 1992, 581(1), 59–66
41. Johansson F., von Knorring L.: A double-blind controlled study of a serotonin uptake inhibitor (zimeclidine) versus placebo in chronic pain patients. *Pain*, 1979, 7, 69–78
42. Kaplan G.A., Reynolds P.: Depression and cancer mortality and morbidity: prospective evidence from the Alameda County Study. *J. Beh. Medicine* 1988, 11, 1–13
43. Katon W., Sullivan M.D.: Depression and chronic medical illness. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, (suppl. 6), 51, 3–11
44. Kerrick J.M., Fine P.G., Lipman A.G., Love G.: Low-dose amitriptyline as an adjunct to opioids for postoperative orthopedic pain: a placebo-controlled trial. *Pain* 1993, 52, 325–330
45. Kishore-Kumar R., Max M.B., Schafer S.C., Gaughan A.M., Smoller B., Gracely R.H., Dubner R.: Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, 1990, 47, 305–312
46. Kocher R.: Die Behandlung schwerer Schmerzzustände mit einer Kombination von Tofranil (Imipramina) und Nozinan (Levopromazin). *Praxis*, 1968, 57, 1459–1464
47. Kocher R.: Psychopharmakia in der Schmerzbehandlung. *TW.Neurol. Psychiatrie*, 1990, 4, 137–144
48. Lance J.W., Curran D.A.: Treatment of chronic tension headache. *Lancet* II, 1964, 1236–1239
49. Landowski J.: Związek bólu z depresją – uwagi wstępne. *Dyskusje o depresji*, 2002, 21, 3–4
50. Langenmark M., Loldrup D., Bech P., Olesen J.: Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind controlled study. *Headache* 1990, 30, 118–121
51. Lansky S.B., List M.A., Herrmann C.A. i in.: Absence of major depressive disorder in female cancer patients. *J. Clin. Oncology* 1985, 3, 1553–1560
52. Levine J.D., Gordon N.C., Smith R., McBryde R.: Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain* 1986, 27, 45–49
53. Loldrup D., Langemark M., Hansens H.J., Olesen J., Bech P.: Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome: a placebo controlled study. *Psychopharmacol.* 1989, 99, 1–7
54. Lynch M.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J. Psychiatry Neurosci* 2001, 26, 30–36
55. MacFarlane J.G., Jalali S., Grace E.M.: Trimipramine in rheumatoid arthritis: a randomized double-blind trial in relieving pain and joint tenderness. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1986, 10, 89–93
56. Magini C.: On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*, 1987, 31, 1–21
57. Magini G.: The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 1991, 42, 730–748
58. Magini G., Caldieron C., Rigatti-Luchini S., Merskey H.: Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination survey data. *Pain*, 1990, 43, 299–307
59. Magini G., Rossi M., Rigatti-Luchini S., Merskey H.: Chronic abdominal pain and depression. Epidemiologic findings in the United States. *Hispanic Health and Nutrition Examination, Survey Pain* 1992, 49, 77–85

60. Majkowicz M., Lamparska E.: Ból – emocje: metody pomiaru. *Dyskusje o depresji*, 2002, 21, 10–12
61. Mallinckrodt C.H., Goldstein D.J., Detke M.J., Lu Y., Watkin J.G., Tran P.V.: Duloxetine: A new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2003, 5, (1) 19–28
62. Massie M.J., Holland J.C.: The cancer patient with pain: psychiatric complications and their management. *Cancer Pain*, 1987, 71, 243–258
63. Mayer D.J., Price D.P.: Central Nervous system mechanism of analgesia. *Pain*, 1976, 2, 379–404
64. Max M.B., Culnane M., Schafer S.C., Gracely R.H., Walther D.J., Smoller B., Dubner R.: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurol*, 1987, 37, 589–596
65. Max M.B.: Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann Neurol* 1994, 35 (suppl), S50–S53
66. Max M.B., 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 (19) 1250–1256
67. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A.: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996, 68, 217–227
68. Melzack R., Wall P.D.: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965, 150, 971–979
69. Monks R.C.: The use of psychotropic drugs in human chronic pain: a review. 6th World Congress of the International College of Psychosomatic Medicine 1981, 1–13 ICMP, Montreal
70. Ohayon M.M., Schatzberg A.F.: Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 39–47
71. O'Malley P.G., Jackson J.L., Santoro J., Tomkins G., Balden E., Kroenke K.: Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J. Family Pract* 1999, 48 (12), 980–990
72. Ongena P., Van Houdenhove B.: Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992, 49, 205–219
73. Philipp M., Fickinger M.: Psychotropic drugs in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacopsychiat.*, 1993, 26, 221–234
74. Pilowsky I., Barrow C.G.: A controlled study of psychotherapy and amitriptyline used individually and in combination in the treatment of chronic intractable “psychogenic” pain. *Pain*, 1990, 40, 3–19
75. Poveler R., Garcia-Cebrian A., Lothgren M., Gandhi P.: The association between depression and pain: a European literature review. 16th ECNP Congress September 2003, Praga
76. Rajagopalan M., Kurian G., John J.: Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol Hepatol* 1998, 13, 738–741
77. Rao S.G., King T.E., Porreca F.: Analgesic efficacy of repeated milnacipran in persistent pain. *American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting* 2002, abstract 191
78. Reiser H.: *Psychopharmaka und Schmerzbehandlung*. W: Janzen R., Kreidel W., Herz A., Steidel C. (red.), *Smerz, Grundlagen-Pharmakologie-Therapie*, Thieme, Stuttgart, 1972, 186–187
79. Richelson E.: The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharm. Bull.* 2002, vol. 36, 4, 133–140 a może więcej
80. Rost K., Kashner T.M., Smith G.R.: Effectiveness of psychiatric intervention with somatization disorder patients: improved outcomes at reduced costs. *Gen. Hosp. Psych.* 1994, 16, 381–387
81. Sartorius N., Ustun T., Costa E., Silva J. i in.: An international study of psychological problems in primary care: preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on Psychological Problems in General Health Care. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 55, 819–824
82. Sartorius N.: Physical symptoms of depression as a public concern. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64 (suppl. 7)

83. Sawynok J., Esser M.J., Reid A.R.: Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuroleptic pain test in the rat. *Pain* 1999, 82 (2), 149–158
84. Sharav Y., Singer E., Schmidt E., Dionne R.A., Dubner R.: The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain* 1987, 31, 199–209
85. Shekelle R.B., Raynor W.J., Ostfeld A.M. I in.: Psychological depression in seventeen year risk of death from cancer. *Psychosom Med*, 1981, 43, 117–125
86. Simon G.E., VonKorff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J.: An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *New Engl. J. Med.* 1999, 18, vol. 341, 1329–1335
87. 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
88. Sjaastad O.: So-called „tension headache”: a term in need of revision? *Curr. Med. Res. Op.*, 1980, (suppl. 6), 9, 41–52
89. Smith G.R.: The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatization, or pain. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1992, 14, 265–272
90. Spiegel D.: Cancer and depression. *Br J Psychiatry* 1996, 168, (suppl. 30) 109–116
91. Stahl S.M.: Does depression hurt? *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 4, 273–274
92. Stahl S.M.: The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 5, 383–383
93. Stein D., Peri T., Edelstein E., Elizur A., Floman Y.: The efficacy of amitriptyline and acetaminophen in the management of acute low back pain. *Psychosomatics* 1996, 37, 63–69
94. Storch H., Steck P.: Begleitende thymoleptische Therapie im Rahmen einer kontrollierten Studie mit Maprotilin (Ludiomil) bei der Behandlung von Kreuzschmerzen. *Nervenarzt*, 1982, 53, 445–447
95. Sumpton J.E., Moulin D.E.: Treatment of neuroleptic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001, 35(5), 557–559
96. Tasmuth T., Hartel B., Kalso E.: Venlafaxine in neuroleptic pain following treatment of breast cancer. *Eur. J. Pain*, 2002, 6 (1), 17–24
97. Taylor K., Rowbotham M.C.: Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. *West J Med* 1996, 165 (3), 147–148
98. Thase E.A., Entsuah A.R., Rudolph R.L.: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J. Psychiatry* 2001, 178, 234–241
99. Tiengo M., Pagnoni B., Calmi A., Calza L., Rigoli M., Braga P. i in.: Clomipramine compared with pentazocine as a unique treatment in postoperative pain. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 7, 141–143
100. Tura B., Tura S.M.: The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res* 1990, 518, (1–2), 19–22
101. Turk D.C., Okifuji A., Scharff L.: Chronic pain and depression: Role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. *Pain*, 1995, 61, 93–101
102. Tylee A., Gastpar M., Lepine J.P., Mendelewicz J.: DepresII (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 14 (3), 139–151
103. Vaeroy H., Merskey H.: The prevalence of current major depression and dystimia in a Norwegian general practice. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95, 324–328
104. Von Knorrig, Perris C., Eisemann M. i in.: Pain as a symptom in depressive disorders: I. Relationship to diagnostic subgroup and depressive symptomatology. *Pain* 1983, 15, 19–26
105. Von Korff M., Dworkin S.F., Leresche L. i in.: An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*, 1988, 32, 173–183
106. Von Korff M., Leresche L., Dworkin S.: First onset of common pain symptoms: a prospective study of depression as a risk factor. *Pain*, 1993, 55, 251–258
107. Von Korff M., Simon G.: The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatr.* 1996, 168, (suppl. 30), 101–108

108. Walsh T.D.: Controlled study of imipramine (IM) and morphine (M) in chronic pain due to advanced cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 1986, Alexandria, VA; ASCO, 1986, 237
109. Watson D., Pennebaker J.W.: Health complaints, stress and distress: Exploring the role of negative affectivity. *Psychol Rev.* 1989, 96, 233–254
110. Wilson K.G. i in.: Alternative diagnostic criteria for MDD in patients with chronic pain. *Pain* 2001, 91, 227–234
111. Wörz R.: Behandlung chronischer Schmerzsyndrome mit Antidepressiva. w: Wörz R. (red.) *Chronischer Schmerz und Psyche.* Fischer, Stuttgart 1990, 119–140
112. Yokogawa F., Kiuchi Y., Ishikawa Y., Otsuka N., Masuda Y., Oguchi K., Hosoyamada A.: An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg.* 2002, 95 (1), 163–168
113. Zelman D.C., Howland E.W., Nichols S.N., Cleeland C.S.: The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, 1991, 46, 105–111
114. Zonderman A.B., Costa P.T., McCrae R.R.: Depression as a risk for morbidity and mortality in a nationally representative sample. *J. Am. Med. Ass.* 1989, 262, 1191–1195