

Depresja a ból: nowe dane kliniczne, neurobiologiczne i psychofarmakologiczne
Depression and pain: novel clinical, neurobiological and psychopharmacological data

Jan Jaracz, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Epidemiological studies confirm frequent appearance of pain symptoms in depressive patients and marked prevalence of depression in pain conditions. These observations seem to point at close intertwining between mood regulation and pain perception. In the pathogenesis of both depression and pain symptoms, an important role has been attributed to disturbances of serotonergic and noradrenergic neurotransmission as well as to neuropeptides such as opioids and substance P. In mood regulation as well as in perception and emotional dimension of pain stimuli, such brain structures as amygdala, anterior cingulate cortex and prefrontal cortex are of main significance. The action of antidepressant drugs results in a normalization of the activity of those neurotransmitter systems and brain structures. It was found that dual action antidepressants (i.e. influencing both serotonergic and noradrenergic system) such as tricyclic antidepressants and new generation drugs (venlafaxine, milnacipram, duloxetine, mirtazapine) exert stronger antidepressant effect and possess a broader therapeutic spectrum, including also an effect on pain symptoms. These drugs have been also increasingly used for the treatment of pain symptoms in somatic illnesses (e.g. diabetic neuropathy, fibromyalgia).

Słowa kluczowe: depresja, ból, neuroprzebieżność, neuroanatomia, leki przeciwdepresyjne

Key words: depression, pain, neurotransmission, neuroanatomy, antidepressant drugs

Wstęp

Depresja i ból należą do najczęstszych przyczyn cierpienia psychicznego i fizycznego i wykazują między sobą wiele zależności. Autorem pierwszych opisów dolegliwości bólowych w przebiegu depresji był już Hipokrates. Powiązania depresji z bólem znajdują odzwierciedlenie w języku potocznym oraz w określeniach metaforycznych i obecne są w wielu językach. W języku polskim przykładem takich związków frazeologicznych są zwroty odnoszące się do stanów smutku czy przygnębienia: „bolesne uczucia” czy „złamane serce”. Chorzy na depresję często swój stan porównują do bólu psychicznego. Związki między depresją a bólem ilustruje także określenie „znieczulenie bolesne” (łac: anaesthesia dolorosa) odnoszące się do subiektywnego cierpienia chorego na depresję spowodowanego niezdolnością do przeżywania uczuć pozytywnych i negatywnych. Coraz więcej danych wskazuje, że tendencja do jednoczesnego odczuwania, i wyrażania, depresji i bólu może mieć uzasadnienie w częściowo wspólnym dla obu stanów podłożu neurobiologicznym, natomiast środki farmakologiczne stosowane w leczeniu depresji mają w różnym stopniu zaznaczony komponent działania przeciwbólowego.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie informacji dotyczących zależności między depresją a bólem pochodzących z najnowszych badań klinicznych, neurobiologicznych oraz psychofarmakologicznych.

Ból w depresji

Ból w przebiegu depresji może być spowodowany współistniejącymi chorobami somatycznymi, jednak u większości chorych, w okresie epizodu depresyjnego, występują objawy bólowe o niewyjaśnionej etiologii. W obowiązujących obecnie systemach klasyfikacji zaburzeń psychicznych, International Classification of Diseases (ICD-10) [1] oraz amerykańskiej Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV) [2], objawy bólowe nie zostały wymienione jako jeden z objawów epizodu depresji, jak wynika jednak ze współczesnych badań, ból jest niezwykle częstym towarzyszem depresji. W badaniu Corruble i Guelfi [3] wykonanym u 150 chorych na depresję, 92% podawało skargi na jeden, a 76% na kilka objawów bólowych. Kobiety skarżyły się najczęściej na bóle głowy oraz ból w klatce piersiowej, natomiast mężczyźni na bóle mięśniowe. Niedawno opublikowano wyniki badań nad rozpowszechnieniem objawów przewlekłego bólu i objawów depresji w populacji osób w wieku od 15 do 100 lat. Badaniami objęto 18 980 osób w pięciu krajach europejskich. U 17% badanych występował co najmniej jeden rodzaj bólu. Do najczęstszych należały bóle głowy, bóle dolnego odcinka kręgosłupa oraz bóle stawów. Objawy epizodu depresyjnego stwierdzono u 4% badanej populacji, u 43,4% tych osób występował co najmniej jeden rodzaj bólu. Obecność przewlekłego bólu wiązała się z

częstszym występowaniem i większym nasileniem takich objawów depresji, jak uczucie zmęczenia, bezsenność, przyrost masy ciała oraz zahamowanie psychoruchowe [4]. Pierwsze trzy z powyższych objawów zaliczane są do objawów somatycznych depresji. Chorzy na depresję z objawami somatycznymi zgłaszali znacznie częściej skargi na objawy bólowe. Depresja z objawami somatycznymi była częstsza u kobiet niż u mężczyzn [5]. W grupie chorych na depresję w wieku podeszłym dolegliwości bólowe stwierdzano istotnie częściej (72%) niż w dobranej pod względem wieku grupie kontrolnej osób zdrowych (34%) [6].

Depresja w zespołach bólowych

U osób odczuwających ból zaburzeniu ulega sen, występuje poczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji uwagi, utrata łaknienia. Objawy te są także elementem obrazu klinicznego depresji. Badania kliniczne potwierdzają, że depresja jest częstą konsekwencją chorób przebiegających z bólem.

Do najczęstszych zaburzeń psychicznych towarzyszących bólom głowy należy depresja, dystymia, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia lękowe uogólnione. Objawy dużej depresji rozpoznano u 57% osób chorujących na migrenę oraz u 51% leczonych z powodu przewlekłego napięciowego bólu głowy. Wymienione zaburzenia występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn [7]. Zależności między depresją a migreną wydają się dwukierunkowe – depresja występuje trzykrotnie częściej u osób chorujących na migrenę, ale ryzyko wystąpienia migreny jest trzykrotnie większe po przebyciu pierwszego epizodu depresji [8, 9].

Niedawno opublikowano wyniki badań przeprowadzonych w Kanadzie, którymi objęto 118 533 mieszkańców (Canadian Community Health Survey). Rozpoznanie depresji potwierdzono u 6% badanych, u których nie występowały objawy bólowe oraz u 20% osób z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa. Ryzyko wystąpienia depresji było tym większe, im większe było nasilenie bólu [10].

Częste występowanie objawów depresji w przebiegu chorób nowotworowych potwierdzono w wielu badaniach. Najczęściej zaburzenia depresyjne występują u osób z rakiem trzustki, krtani, gruczołu piersiowego oraz okrężnicy. Wykazano także, że depresja występuje istotnie częściej w grupie chorych na nowotwór z towarzyszącym silnym bólem [11].

Charakterystyczne dla obrazu klinicznego fibromialgii, schorzenia reumatologicznego o niejasnej etiologii, są liczne objawy bólowe ze strony mięśni oraz układu kostnego. Fibromialgia uważana jest za jedną z częstszych przyczyn przewlekłego bólu. U 68% chorych na fibromialgię w jakimś okresie życia występowały zaburzenia depresyjne, a 22% spełniało kryteria epizodu depresji w czasie badania [12]. W rodzinach osób chorych stwierdzono częstsze występowanie

tak fibromialgii, jak i zaburzeń depresyjnych, co wskazywać może na dziedziczenie wspólnych dla obu chorób czynników. Depresja występuje również znacznie częściej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów niż wśród osób zdrowych somatycznie. Najistotniejszą rolę w patogenezie depresji w tej grupie chorych wydaje się pełnić ból [13].

Obraz kliniczny depresji u osób starszych charakteryzuje się częstymi skargami na dolegliwości bólowe o charakterze rozlanym. Przyczyny tych skarg są zróżnicowane, wraz z wiekiem bowiem wzrasta liczba chorób somatycznych. U około 75% chorych na depresję w wieku podeszłym stwierdzono co najmniej jedną, u 50% dwie, a u 25% trzy (lub więcej) choroby somatyczne wymagające leczenia [14]. Wyniki dwóch badań potwierdziły, że choroby somatyczne oraz dolegliwości bólowe należą do istotnych czynników rokowniczych przebiegu depresji u osób w wieku podeszłym [15, 16].

Depresja wywiera niekorzystny wpływ na przebieg oraz rokowanie chorób, którym towarzyszy ból. Z przeglądu 22 prac poświęconych temu zagadnieniu wynika, że osoby z chorobami dolnego odcinka kręgosłupa, u których wystąpiła depresja, cierpiały na bardziej przewlekły i o większym nasileniu ból, miały częstsze zaostrzenia choroby, mniejszą sprawność fizyczną oraz gorzej funkcjonowały społecznie [17].

Wspólne mechanizmy neuroprzekaźnikowe depresji i bólu

Od wielu lat w patogenezie depresji istotne znaczenie przypisuje się zaburzeniom neuroprzekaźnictwa serotonergicznego (5HT) i noradrenergicznego (NA). Neurony 5HT wywodzą się z jąder szwu mostu, a ich aksony wstępujące tworzą projekcje do licznych struktur mózgu. Projekcje do kory przedczołowej mają znaczenie w regulacji nastroju, projekcje do jąder podstawy kontrolują funkcje ruchowe, a projekcje do układu limbicznego (m.in. zakręt obręczy, jądro migdałowe, hipokamp) modulują emocje. Zakończenia neuronalne w podwzgórzu wpływają regulująco na łaknienie, popęd seksualny. Neurony NA, które wywodzą się z jądra miejsca sinawego, odgrywają podobną rolę jak neurony 5HT w korze przedczołowej, układzie limbicznym oraz podwzgórzu, a dodatkowo – projekcje neuronów NA do kory przedczołowej wpływają na funkcje poznawcze oraz procesy uwagi. Zmniejszenie się aktywności tych szlaków neuronalnych jest prawdopodobnie przyczyną objawów depresji [18]. Zstępujące szlaki 5HT i NA pełnią natomiast rolę w regulacji percepcji bólu poprzez hamowanie przewodzenia w rdzeniu przedłużonym. Przypuszcza się, że obserwowany w depresji niedobór czynnościowy 5HT i/lub NA powoduje napływ wielu impulsów bólowych, które w normalnych warunkach nie dotarłyby do wyższych pięter układu nerwowego [18, 19, 20].

W ostatnich latach okazało się również, że neuropeptydy, takie jak opioidy i substancja P, o których wiadomo od wielu lat, że odgrywają rolę w regulacji mechanizmów związanych z percepcją bólu, mają istotne znaczenie w procesach regulacji nastroju. Opioidy endorfinowe modyfikują funkcje neuronów, m.in. powodują działanie przeciwbólowe, głównie poprzez wpływ na receptory opioidowe μ . Receptory te znajdują się w dużych ilościach w strukturach układu limbicznego, takich jak zakręt obręczy i jądra migdałowe, oraz w korze przedczołowej. Aktywacja receptorów opioidowych μ wiąże się ze zmniejszeniem odczuwania bólu oraz mniejszym nasileniem emocji wywołanych bólem [21]. Natomiast wywołanie u osób zdrowych przejściowego uczucia smutku spowodowało osłabienie aktywności receptorów μ w przedniej części zakrętu obręczy, brzusznej części gałki bladej, jądrach migdałowych oraz dolnej części kory skroniowej. Świadczy to o roli receptorów opioidowych w regulacji procesów emocjonalnych [22]. Niektórzy autorzy sądzą, że w działaniu przeciwdepresyjnym leków takich, jak wenlafaksyna i mirtazapina, szczególnie w depresji ciężkiej, istotne znaczenie ma ich wpływ na układ opioidowy, głównie na receptory opioidowe μ [23].

Substancja P jest mediatorem bodźców bólowych w rdzeniu kręgowym, co związane jest z jej obecnością w warstwie I rogów tylnych rdzenia kręgowego. Substancja P jest neuropeptydem, który aktywuje receptory tachykininowe NK1 i NK2. Występuje ona w dużych ilościach w jądrach migdałowych, jądrze miejsca sinawego, podwzgórzcu oraz substancji czarnej, a także w jądrach ogoniastych i jądrach szwu. Tam też zlokalizowane są receptory NK1 [24]. Stwierdzono także obecność receptorów NK na neuronach 5HT i NA. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że antagoniści receptora NK1 zwiększają aktywność neuronów 5HT w jądrach szwu i neuronów NA w jądrze miejsca sinawego, podobnie jak ma to miejsce w przypadku zastosowania leków przeciwdepresyjnych [25]. Badania kliniczne 2 fazy dostarczyły pierwszych dowodów skuteczności antagonistów receptora NK1 w leczeniu depresji [26, 27].

Wspólne mechanizmy neuroanatomiczne depresji i bólu

Bodźce bólowe przewodzone są od nagich zakończeń neuronów zwojów rdzeniowych (I neuron) do neuronów w rogach tylnych rdzenia, które przechodzą na przeciwną stronę i drogą rdzeniowo-wzgórzową boczną oraz drogą rdzeniowo-pokrywkową wstępują do mózgowia (II neuron). Neuron III rozpoczyna się we wzgórzcu i przewodzi impulsy do kory somatosensorycznej, gdzie znajdują się neurony IV rzędu. Reprezentacja bólowa kory czuciowej obejmuje pola czuciowe pierwszorzędowe (S I) oraz drugorzędowe (S II). Dalsza droga przetwarzania informacji związanych z uczuciem bólu wiedzie z kory somatosensorycznej do tylnej części kory ciemieniowej, a następnie do wyspy, skąd dalej impulsacja dociera do jąder

migdałowatych oraz hipokampa. W percepcji bólu odgrywają także rolę dwa inne, równoległe szlaki neuronalne. Pierwszy z nich przewodzi impulsy z rdzenia przedłużonego do istoty szarej okołowodociągowej (periaqueductal grey – PAG), a następnie do jąder migdałowatych. W ten sposób wywoływane są bezpośrednie reakcje emocjonalne (afektywne) towarzyszące odczuwaniu bólu. Drugi szlak neuronalny wiedzie z rdzenia przedłużonego do PAG i podwzgórza, i związany jest z generowaniem reakcji wegetatywnych [28].

Badania eksperymentalne oraz neuroobrazowe dostarczają dowodów wskazujących, że niektóre struktury mózgu odpowiedzialne za regulację nastroju, takie jak jądra migdałowe, kora przedniej części zakrętu obręczy (anterior cingulate – AC) oraz kora przedczołowa (prefrontal cortex – PFC), biorą także udział w przetwarzaniu impulsów bólowych. Obecnie wiadomo, że każda z nich odgrywa inną rolę w przetwarzaniu bodźców związanych z bólem. Używając czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazano, że aktywność jąder migdałowatych ulega zwiększeniu w czasie ekspozycji na różne rodzaje bólu [29, 30]. Przypuszcza się, że jądra migdałowe odgrywają rolę w generowaniu emocji towarzyszących bólowi i aktywizowane są w pierwszym okresie po zadziałaniu bodźca bólowego, kiedy nie jest pewne, jakie będzie jego dalsze nasilenie [30]. Rola tych struktur w warunkowaniu reakcji lękowych jest dobrze udokumentowana [31] i dotyczyć może także reakcji na ból. Zwiększenie się w porównaniu z osobami zdrowymi aktywności jąder migdałowatych występuje również u chorych na depresję, [32, 33] i ulega normalizacji w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych [34].

Wywoływanie uczucia smutku u osób zdrowych wiąże się ze zwiększeniem aktywności AC, części wyspy (insula) oraz zmniejszeniem metabolizmu w grzbietowo-bocznej PFC, zwłaszcza po stronie prawej, co stwierdzono w badaniach neuroobrazowych z zastosowaniem PET i fMRI [35, 36]. W wyniku leczenia fluoksetyną następuje normalizacja ich czynności [36]. AC odgrywa istotną rolę koordynującą w procesach uwagi, ocenie bodźca oraz nadawaniu mu znaczenia emocjonalnego. Badania neuroobrazowe mózgu wykazały, że odczuwanie bólu wiąże się z aktywacją AC, szczególnie, gdy bólowi towarzyszą silne, nieprzyjemne emocje. Na tej podstawie przypuszcza się, że AC, poza przetwarzaniem informacji sensorycznych, bierze udział w wywoływaniu emocji związanych z bólem. AC ma liczne połączenia z innymi strukturami mózgu, w tym z korą przedczołową odpowiedzialną za funkcje wykonawcze. Aktywacja kory przedczołowej oraz ciemieniowej wiąże się prawdopodobnie ze skierowaniem uwagi w stronę bodźca bólowego, z oceną jego intensywności oraz utrzymywaniem w pamięci operacyjnej informacji na ten temat [30, 37]. Dzięki temu możliwy jest wybór odpowiedniej reakcji na

odczuwany ból. W korze przedczołowej odbywa się także dalsza ocena poznawcza bodźca, co skutkuje możliwością wywołania wtórnych emocji [28].

Eisenberger i wsp. [38] przeprowadzili badanie za pomocą Firm, u osób wykonujących zadanie, które mogło powodować tzw. wykluczenie społeczne z grupy uczestników. Okazało się, że u osób, które zostały wykluczone, zmiany dotyczyły AC i prawej PFC, i były podobne, jak w trakcie odczuwania bólu fizycznego. Badacze uważają, że stanowi to dowód na podobieństwo mechanizmów mózgowych odczuwania „bólu” społecznego i bólu fizycznego.

Przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych

Przeciwbólowe działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) zostało przekonująco udokumentowane licznymi wynikami badań. Z tego powodu zostały one zaliczone do leków uzupełniających drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) Kontrolowane badania z użyciem placebo potwierdziły skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TPD – amitryptylina, imipramina, klomipramina, doksepina) w leczeniu bólu neuropatycznego, napięciowego bólu głowy oraz migreny.

W leczeniu zespołów bólowych znalazły także zastosowanie leki przeciwdepresyjne nowej generacji. W kilku badaniach wykazano przydatność leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI) w leczeniu bólu głowy. Metaanaliza skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu głowy, bólu w przebiegu fibromialgii oraz bólu idiopatycznego o różnej lokalizacji wskazuje jednak na większą skuteczność leków trójpierścieniowych, w porównaniu z lekami SSRI [39]. Także w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy oraz neuralgii opryszczkowej leki z grupy SSRI oraz trazodon okazały się mniej skuteczne w porównaniu z amitryptyliną i dezypraminą [40, 41].

Z dokonanego niedawno przez Brileya [42] przeglądu badań wynika, że leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania, hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (Sari – wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna), zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu w przebiegu fibromialgii, neuropatii cukrzycowej, neuralgii oraz chorób stawów. Daje to podstawy do przypuszczenia, że działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ich wpływem na zstępujący układ noradrenergiczny (dezypramina) oraz noradrenergiczny i serotonergiczny (inne TLPD), natomiast samo działanie na wychwyt zwrotny serotoniny wywołuje tylko niewielki efekt przeciwbólowy. W pewnej opozycji do tego poglądu pozostają dane dotyczące escitalopramu, najbardziej selektywnego leku z grupy Sari, mogące świadczyć o jego znacznej skuteczności, sprawdzonej na zwierzęcych

modelach eksperymentalnych bólu, zbliżonej do skuteczności środków o „podwójnym” mechanizmie działania [43].

Według Stahla [44] bodźce nocyceptywne wynikające z uszkodzenia tkanki mogą powodować uwrażliwienie obwodowe, związane ze zmniejszeniem się progu pobudliwości neuronów obwodowych, oraz ośrodkowe, spowodowane zwiększeniem się pobudliwości neuronów rdzenia przedłużonego. Na skutek tego, po ustąpieniu pierwotnej przyczyny, pozostają przewlekłe doznania bólowe o różnej lokalizacji. Objawy takie są składnikiem obrazu klinicznego depresji oraz różnych zaburzeń somatycznych, m.in. fibromialgii oraz zespołu jelita drażliwego. Istotne w postępowaniu terapeutycznym miałyby być wczesne zastosowanie leków hamujących przewodzenie bodźców bólowych, co mogłoby zapobiegać uwrażliwieniu obwodowemu i ośrodkowemu. Działanie takie wykazywać mogą leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny.

Przydatność TLPD w leczeniu bólu stanowiła przesłankę do badań nad skutecznością nowszych leków przeciwdepresyjnych o „podwójnym” działaniu farmakologicznym, tj. o wpływie na układ serotonergiczny i noradrenergiczny, w leczeniu zespołów bólowych o różnej etiologii. Poniżej omówione zostały dane dotyczące możliwości przeciwbólowego działania wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny i mirtazapiny.

Wenlafaksyna

Wenlafaksyna blokuje wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny, oraz w znacznie mniejszym stopniu dopaminy. Stężenie leku niezbędne do zmniejszenia wychwyty zwrotnego o 50% (IC_{50}) wynosi dla serotoniny 0,21 $\mu\text{mol/l}$, dla noradrenaliny 0,64 $\mu\text{mol/l}$, a dla dopaminy 2,8 $\mu\text{mol/l}$, co wskazuje, że hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny ma miejsce po zastosowaniu wyższych dawek (powyżej 150 mg/dobę). Struktura chemiczna cząsteczki wenlafaksyny jest podobna do struktury tramadolu – syntetycznego nieopioidowego leku przeciwbólowego. Interesujące jest to, że tramadol, poza agonistycznym działaniem na receptory opioidowe, hamuje także wychwyty zwrotne serotoniny i noradrenaliny.

Badanie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z użyciem placebo wykazało przydatność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy [45]. Potwierdziły to wyniki niedawno opublikowanych badań 244 chorych na cukrzycę z objawami neuropatii, u których po 6 tygodniach leczenia wenlafaksyną w dawce 150–225 mg nasilenie bólu zmniejszyło się o 50% [46]. Na podstawie wyników badań typu otwartego sądzić można, że

skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego jest podobna do skuteczności amitryptyliny [47] oraz imipraminy [48].

Wenlafaksyna może być przydatna w leczeniu bólu głowy typu napięciowego oraz w profilaktyce napadów migreny [49]. Natomiast niższe dawki leku (75 mg/dobę) wywierają niewielki wpływ na nietypowe bóle w obrębie twarzy [50].

Opublikowano także wyniki badań, których celem była ocena skuteczności wenlafaksyny w leczeniu fibromialgii. W ciągu 12-tygodniowej obserwacji stwierdzono istotne zmniejszenie się nasilenia bólu oraz niesprawności, przy czym efekt ten był niezależny od wpływu leku na nastrój oraz lęk [51].

Roczna obserwacja chorych na depresję leczonych wenlafaksyną potwierdziła zmniejszenie się nasilenia depresji ocenianej zapomocą skali Hamiltona oraz towarzyszącego jej bólu [52].

Milnacipran

Mechanizm działania przeciwdepresyjnego milnacipranu polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. W dawkach terapeutycznych lek ten wywiera zrównoważone działanie na wychwyt zwrotny wymienionych monoamin. Milnacipran nie wykazuje powinowactwa do żadnego ze znanych receptorów oraz kanałów jonowych.

Kilka niedawno opublikowanych badań potwierdziło przydatność milnacipranu w leczeniu zespołów bólowych. Milnacipran stosowany u chorych na fibromialgię w dawce do 200 mg/dobę powodował w ciągu 12-tygodniowej obserwacji zmniejszenie nasilenia bólu oraz jego częstotliwości [53].

Także u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kręgosłupa, kolan oraz innymi chorobami ortopedycznymi milnacipran w dawce 50 mg zmniejszał nasilenie bólu [54].

Duloksetyna

Duloksetyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o zrównoważonym, ale silniejszym w porównaniu z wenlafaksyną, powinowactwie do transportera serotoniny i noradrenaliny. Badania na zwierzętach wskazują na skuteczność duloksetyny w zmniejszeniu nasilenia bólu przewlekłego i zapalnego [55].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że duloksetyna wywiera silny wpływ na podstawowe objawy depresji, w tym także na objawy bólowe [56]. Niektórzy autorzy są zdania, że większy odsetek remisji u chorych leczonych duloksetyną spowodowany jest między innymi skutecznym zmniejszeniem nasilenia objawów bólowych.

[57]. Badania, w których dokładnej analizie poddano wpływ duloksetyny na objawy somatyczne depresji (item 12 17-punktowej wersji HAM-D) oraz nasilenie bólu, ocenianego na podstawie analogowej skali nasilenia bólu (visual analog scale – VAS), potwierdziły jej korzystny wpływ na podstawowe objawy depresji, a także zmniejszenie nasilenia objawów somatycznych i bólu [58]. Niedawno opublikowano wyniki wielośrodkowych badań z zastosowaniem placebo, których celem była ocena skuteczności duloksetyny u chorych na depresję z towarzyszącymi objawami bólowymi. Nasilenie bólu oceniano za pomocą Krótkiego Inwentarza Bólu (Brief Pain Inventory – BPI). Duloksetyna w dawce 60 mg powodowała istotne zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych, w porównaniu z placebo. Interesujące wydaje się to, że poprawa w zakresie nasilenia bólu była niezależna od wpływu leku na nastrój [59].

Duloksetyna powodowała także zmniejszenie nasilenia objawów fibromialgii, szczególnie w grupie leczonych kobiet. Efekt ten był także niezależny od tego, czy w przebiegu fibromialgii występowały objawy depresji [60].

Mirtazapina

Mirtazapina jest lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym, działającym antagonistycznie w odniesieniu do receptorów 5HT₂ i 5HT₃ (NaSSA). Stosowana w dawce 15–30 mg u chorych z przewlekłym, napięciowym bólem głowy powodowała w porównaniu z placebo istotne zmniejszenie czasu oraz nasilenia bólu [61].

W badaniu własnym podjęto próbę podawania mirtazapiny w dawce 15–30 mg/dobę 29 chorym na fibromialgię, z których 26 ukończyło 6-tygodniowe leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia u 18 chorych (69%) nasilenie depresji w 17-itemowej skali Hamiltona było równe lub wyższe od 18 punktów, a w całej grupie wykazano istotną korelację pomiędzy nasileniem depresji, a nasileniem objawów bólowych. Wśród chorych, którzy ukończyli leczenie, u 14 (54%) zmniejszyły się dolegliwości bólowe o $\geq 40\%$ w porównaniu z nasileniem wyjściowym. Redukcja w zakresie dolegliwości bólowych korelowała ze zmniejszeniem się objawów depresji, aczkolwiek istotne działanie przeciwbólowe mirtazapiny obserwowano również w grupie chorych z wyjściową punktacją w skali Hamiltona < 18 punktów (u 5/8 pacjentów) [62].

Podsumowanie

Badania epidemiologiczne jednoznacznie potwierdzają częste występowanie doznań bólowych u chorych na depresję oraz znaczne rozpowszechnienie depresji w chorobach przebiegających z bólem. Spostrzeżenia te wydają się wskazywać na istnienie ścisłych zależności

między regulacją nastroju a percepcją bólu. Zagadnieniom tym poświęca się coraz więcej uwagi w literaturze polskiej [63, 64].

W patogenezie depresji i objawów bólowych istotne znaczenie przypisuje się zaburzeniom przewodnictwa w neuronach serotonergicznym i noradrenergicznym, a także substancjom neuropeptydowym, takim jak opioidy i substancja P. W regulacji nastroju oraz percepcji i nadawaniu bodźcom bólowym wymiaru emocjonalnego kluczową rolę odgrywają niektóre struktury mózgu, takie jak jądro migdałowe, kora przedniej części zakrętu obręczy oraz kora przedczołowa.

W mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych istotną rolę odgrywa normalizacja czynności wymienionych układów przewodzących oraz struktur mózgowych. Stwierdzono, że leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania (działające na układ serotonergiczny i noradrenergiczny), takie, jak leki trójpierścieniowe i leki nowej generacji (wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna, mirtazapina) wykazują silniejsze działanie przeciwdepresyjne oraz szersze spektrum terapeutyczne, obejmujące wpływ na wszystkie objawy depresji, w tym także objawy bólowe. Leki te znajdują ostatnio coraz szersze zastosowanie w leczeniu zespołów bólowych w chorobach somatycznych (m.in. neuropatia cukrzycowa, fibromialgia).

Pismienictwo

1. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Rozdział V: Zaburzenia psychiczne i zachowania. Kraków: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, 1994.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – fourth edition (DSM-IV), Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
3. Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathol.* 2000; 33: 307–309.
4. Ohayon MM., Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
5. Silverstein B. Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1051–1052.
6. Magni G, Schifano F, De Leo D. Pain as a symptom in elderly depressed patients. Relationship to diagnostic subgroups. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sc.* 1985; 235: 143–5.
7. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000; 40: 818–823.
8. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurol.* 2003; 60: 1308–1312.
9. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurol. Sc.* 2004; 25, supl. 3: 234–235.
10. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004; 107: 54–60.
11. Ciaramella A, Poli P. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psychooncol.* 2001; 10: 156–165.
12. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosom.* 1999; 40: 57–63.
13. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med.* 2002; 64: 52–60.

14. Proctor EK, Morrow-Howell NL, Dore P, Wentz J, Rubin EH, Thompson S, Li H. Comorbid medical conditions among depressed elderly patients discharged home after acute psychiatric care. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 11: 329–338.
15. Bruce ML, McAvay GJ, Raue PJ, Brown EL, Meyers BS, Keohane DJ, Jagoda DR, Weber C. Major depression in elderly home health care patients. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1367–1374.
16. Livingston G, Watkin V, Milne B, Manela MV, Katona C. Who becomes depressed? The Islington community study of older people. *J. Affect. Disord.* 2000; 58: 125–133.
17. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2433–2445.
18. Stahl SM. Does depression hurt? *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 273–274.
19. Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J.Clin.Psychiatry* 2002; 63: 382–383.
20. Stahl SM, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2004; 19: 9–13.
21. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293 (5 528): 311–315.
22. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1145–1153.
23. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects – a possible opioid involvement in severe depression? *J. Mol. Neurosc.* 2002; 18: 143–149.
24. Mantych PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J.Clin. Psychiatry* 2002; 63 (supl. 11): 6–10.
25. Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, Santarelli L, Mathew G, Hen R. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J. Psychiatry Neurosc.* 2004; 29: 208–218.
26. Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, Preskorn SH, Rothschild AJ, Snavely D, Ghosh K, Ball WA, Reines SA, Munjack D, Apter JT, Cunningham L, Kling M, Bari M, Getson A, Lee Y. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacol.* 2004; 29: 385–392.

27. Krishan RK. Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonist in depression. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 25–29.
28. Price DD. Central neural mechanism that interrelate sensory and affective dimension of pain. *Molecular Interv.* 2002; 2: 392–402.
29. Schneider F, Habel U, Holthusen H, Kessler C, Posse S, Muller-Gartner HW. Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiol.* 2001; 43: 175–185.
30. Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002; 125: 1326–1336.
31. LeDoux JE. Emotion: clues from the brain. *Ann. Rev. Psychol.* 1995; 46: 209–235.
32. Abercrombie HC, Schaffer SM, Larson CL, Oakes TR, Lingren KA, Holden JE, Pearlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benka RM, Davidson RJ. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neurorep.* 1998; 9: 3301–3307.
33. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosc.* 1992; 12: 3628–3641.
34. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002; 12: 527–544.
35. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 341–351.
36. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 675–682.
37. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122: 1765–1780.
38. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 30: 2290–2292.

39. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J. Fam. Pract.* 1999; 48: 980–990.
40. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1250–1256.
41. Max MB. Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann. Neurol.* 1994; 35, suppl. 1: 50–53.
42. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19, suppl. 1: 21–25.
43. Sanchez C, Owens M. Effect of the SSRI, escitalopram, and non-selective 5HT reuptake inhibitors in animal models of pain. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific abstracts, s. 169.
44. Stahl SM. Preemptive analgesia: Is pain less costly when you pre-pay for it? *J. Clin. Psychiatry* 2004; 64: 1591–1592.
45. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35: 557–559.
46. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697–706.
47. Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2000, 23, 699.
48. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurol.* 2003; 60: 1284–1289.
49. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 107: 44–48.
50. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *Orofac. Pain.* 2004; 18: 131–137.
51. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 1561–1565.
52. Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, DeYoung K, Dodge CW. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am. J. Ther.* 2003; 10: 318–323.

53. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum. Psychopharmacol.* 2004; 19, suppl. 1: 27–35.
54. Tanikawa H. Efficacy of milnacipran in patients with chronic orthopaedic pain including degenerative spondylosis and osteoarthritis. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2002; 6: 225–237.
55. Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312: 726–732.
56. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, Lu Y, Watkin JG, Tran PV. Duloxetine: a new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. Prime care companion. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 5: 19–28.
57. 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.
58. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 308–315.
59. 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.
60. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2974–2984.
61. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurol.* 2004; 62: 1706–1711.
62. Samborski W, Leżańska-Szpera M, Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 168–170.
63. Rabe-Jabłońska J, Miller A. Związki między bólem a depresją. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39: 7–20.
64. Miller A, Rabe-Jabłońska J. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego – przegląd badań. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39: 21–32.

Otrzymano: 6.01.2005

Zrecenzowano: 21.02.2005

Przyjęto do druku: 16.03.2005

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33