ISSN 1643–0956

Krzysztof Jęczkowski[1], Jolanta Rabe-Jabłońska[2]

[1]Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
[2]Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego

The efficacy of antidepressants in the treatment of chronic pain

STRESZCZENIE

W leczeniu bólu przewlekłego dość powszechnie stosuje się leki przeciwdepresyjne. Dostępne wyniki badań wskazują na złożoność ich analgetycznego mechanizmu. Udowodniono przeciwbólowe działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a wiele danych potwierdza również skuteczność SSRI i SNRI w leczeniu różnego rodzaju bólu przewlekłego.

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, ból przewlekły, przegląd badań

ABSTRACT

Antidepressants are quite often applied in the treatment of chronic pain. Available research findings indicate complexity of the mechanism underlying their analgesic action. Analgesic action of tricyclic antidepressants was proven, and numerous data confirm also SSRI and SNRI effectiveness in the treatment of different kinds of chronic pain.

Key words: antidepressants, chronic pain, reviews of trials

Standardowym leczeniem przeciwbólowym na świecie stał się schemat postępowania zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), zwany również trójstopniową drabiną analgetyczną. Acetaminofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne, słabe i silne opioidy stanowią składowe tej „drabiny". Na każdym etapie tego schematu powinno się stosować przeciwbólowe leczenie wspomagające (koanalgezja) [1]. W niektórych rodzajach bólu przewlekłego, a zwłaszcza w bólach neuropatycznych, leczenie wspomagające (adiuwantowe) jest leczeniem z wyboru.

Do adiuwantów zalicza się leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, baklofen, leki znieczulające miejscowo, benzodiazepiny, antagonistów receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), agonistów receptora α_2, na przykład klonidynę, kortykosteroidy i inne środki neuromodulujące, na przykład lidokainę.

Leki przeciwdepresyjne są powszechnie stosowane w leczeniu bólów przewlekłych, zwłaszcza neuropatycznych. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest wielokierunkowy. Wpływają one na dwa układy neuroprzekaźnikowe — układ serotoninergiczny i noradrenergiczny, w sposób bezpośredni i pośredni działają na receptory opioidowe, blokują receptory histaminowe, muskarynowy, nikotynowy, receptor N-metylo-D-asparaginianu, hamują aktywność kanałów jonowych oraz zwrotny wychwyt adenozyny. Mechanizmy te są elementami ośrodkowego i obwodowego działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych i uczestniczą w modelowaniu oraz znoszeniu bólu [2].

Rezultaty wielu badań wskazują na istnienie interakcji między neuronami noradrenergicznymi a serotoninergicznymi, co jest podstawą przeciwbólowego działania leków przeciwdepresyjnych. Antagoniści receptora α_2-adrenergicznego, α_1-adrenergicznego, 5-HT_2 i 5-HT_3 osłabiają przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych, co sugeruje udział tych receptorów w analgezji wywoływanej przez te leki [3–6]. Wydaje się, że leki przeciwdepresyjne modulują informację nocyceptywną, działając

Adres do korespondencji: dr med. Krzysztof Jęczkowski
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel./faks: (042) 675 73 71

Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej 2005; 3 (5): 129–135
Copyright © 2005 Via Medica

głównie nadrdzeniowo (w obrębie wzgórza, podwzgórza, układu limbicznego i kory mózgu), natomiast działanie w obrębie rdzenia może mieć charakter zarówno nasilający, jak i zmniejszający nocycepcję [7].

Receptory adrenergiczne α_2 zlokalizowane w rogu tylnym rdzenia kręgowego występują w pobliżu receptorów opioidowych i prawdopodobnie ich aktywacja jest istotna dla wystąpienia analgezji opioidowej. W wielu badaniach wykazano, że działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych może być znacznie zahamowane, ale nie zniesione przez nalokson (inhibitor receptorów opioidowych), a wzmocnione przez łączne podanie z opiatami [8–10]. Leki przeciwdepresyjne mogą uwalniać peptydy opioidowe z miejsc wiązania, modyfikować gęstość receptorów opioidowych i powodować wzrost stężenia endogennych peptydów opioidowych [2]. W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano analgetyczne działanie leku przeciwdepresyjnego — wenlafaksyny — które było zmniejszane przez nalokson, a także antagonistę receptora adrenergicznego — johimbinę. Autorzy oceniają, że efekt przeciwbólowy wiąże się z działaniem na receptory opioidowe kappa i delta oraz receptory α_2-adrenergiczne [6].

Wyniki wielu badań sugerują, że prawdopodobnym mechanizmem działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych jest blokowanie receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) [11, 12]. Leki przeciwdepresyjne, blokując receptor NMDA, obniżają stężenie jonów wapnia wewnątrz neuronu, co prowadzi do hamowania przewodzenia bodźca bólowego [2]. Antagoniści receptora NMDA, na przykład ketamina, wykazują działanie analgetyczne oraz przeciwdepresyjne [13–15]. Jednak wyniki badań na zwierzęcym modelu bólowym, w którym porównywano działanie analgetyczne dordzeniowo podawanych antagonistów receptora NMDA i leków przeciwdepresyjnych, są niejednoznaczne [16, 17].

Leki przeciwdepresyjne hamują również zwrotny wychwyt adenozyny, która uczestniczy w hamowaniu nocycepcji [2]. W badaniach, w których stosowano metyloksantynę (antagonista receptora A_1 adenozyny) lub aminofilinę (nieselektywny inhibitor receptorów A_1/A_2), wykazano zahamowanie efektu analgetycznego wywołanego przez leki przeciwdepresyjne [2, 18].

Kolejnym elementem działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych może być hamowanie aktywności kanałów jonowych (Na, K, Ca) [19]. Inne leki blokujące kanały jonowe mają również właściwości analgetyczne, należą do nich między innymi leki przeciwdrgawkowe czy lignokaina [2].

Udział receptorów histaminowych, muskarynowych i nikotynowych w analgetycznym działaniu leków przeciwdepresyjnych ma prawdopodobnie małe znaczenie, zarówno w działaniu obwodowym, jak i ośrodkowym [2].

Badania wskazują, że efekt przeciwbólowy jest niezależny od działania przeciwdepresyjnego leku. Po pierwsze, leki przeciwdepresyjne działają przeciwbólowo zarówno u pacjentów z depresją, u których nie stwierdzono poprawy nastroju, jak i u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia afektywne [17, 20–22]. Po drugie, efekt przeciwbólowy pojawia się wcześniej, często już w pierwszym tygodniu leczenia, a zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych rozpoczyna się po 2 tygodniach farmakoterapii; częściowa poprawa następuje najczęściej między 4 a 6 tygodniem, a remisja pomiędzy 10 a 12 tygodniem terapii [17, 21, 23]. Po trzecie, dawka leku przeciwdepresyjnego w leczeniu bólu jest mniejsza od dawki terapeutycznej stosowanej w leczeniu depresji. W badaniu pacjentów z neuropatią cukrzycową, których leczono imipraminą, działanie przeciwbólowe pojawiało się przy stężeniu leku poniżej 100 nmol/l, a optymalny efekt osiągnięto, gdy stężenie wynosiło 400–500 nmol/l. Efekt przeciwdepresyjny imipraminy pojawia się przy wartościach 700—1100 nmol/l [16, 24]. W przeprowadzonych badaniach udowodniono również, że dawka amitryptyliny stosowana w terapii bólu jest mniejsza (50–100 mg) niż dawka stosowana w leczeniu depresji (150–200 mg) [17, 20, 21, 23, 25, 26]. Stosując amitryptylinę w dawce 25 mg/d., uzyskano zmniejszenie nasilenia przewlekłego napięciowego bólu głowy, podobne rezultaty osiągnięto, stosując amitryptylinę w dawce 10–30 mg/d. w przewlekłym bólu okolicy stawów skroniowo-żuchwowych [27, 28].

W 1960 roku po raz pierwszy opisano działanie przeciwbólowe leku przeciwdepresyjnego — imipraminy [29]. W wielu badaniach udowodniono analgetyczne działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*). Najlepiej zbadanym lekiem jest amitryptylina, dobrze udokumentowane opracowania dotyczą również innych leków z tej grupy: imipraminy, klomipraminy, dezypraminy i doksepiny [30]. Przedstawione w tych pracach wyniki potwierdzają skuteczność TCA w leczeniu bólów neuropatycznych pochodzenia obwodowego (neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa), jak również ośrodkowego (ból rdzeniowy, ból poudarowy). Leki te są również skuteczne w innych rodzajach bólu przewlekłego (napięciowy ból głowy, atypowy ból twarzy) [25, 26, 30]. W przewlekłych bólach nowotworowych leki przeciw-

depresyjne działają synergistycznie z opioidami, wzmacniając ich działanie przeciwbólowe [31]. Znacznym ograniczeniem w stosowaniu TCA w terapii bólu są działania uboczne tych leków. Takie objawy, jak: wysychanie błon śluzowych, tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego, utrudniają, a niekiedy uniemożliwiają leczenie. Znacznie lepiej tolerowane są leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Jednak wyniki badań oceniających działanie przeciwbólowe leków z tej grupy są niejednoznaczne, a niekiedy sprzeczne [30].

W badaniach nad przeciwbólowym działaniem leków przeciwdepresyjnych pomocnym narzędziem jest wskaźnik NNT (*numbers needed to treat*). Określa on liczbę pacjentów poddanych leczeniu danym lekiem, przy której u jednego z nich nastąpiło zmniejszenie dolegliwości bólowych o co najmniej 50%. McQuay użył tego wskaźnika, dokonując metaanalizy randomizowanych badań dotyczących analgetycznego działania TCA w bólach neuropatycznych [21]. W 13 badaniach kontrolowanych placebo oceniano działanie przeciwbólowe TCA. Udowodniono ich skuteczność analgetyczną, a wskaźnik NNT wyniósł 3 (2,4–4,0). W badaniach pacjentów z neuralgią popółpaścową NNT wyniósł 2,3 (1,7–3,3). Wiadomo także, że TCA są skuteczne w bólach neuropatycznych ośrodkowych, NNT w tym wypadku wyniósł 1,7 (1,1–3,0). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są również skutecznymi analgetykami w bólach migrenowych, napięciowych bólach głowy, atypowym bólu twarzy czy fibromialgii. Oceniając TCA, ustalono, że skuteczność działania przeciwbólowego tej grupy leków zależy od stopnia hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Leki działające w sposób zrównoważony na układ serotoninergiczny i noradrenergiczny były bardziej skuteczne niż leki działające bardziej selektywnie, na przykład: klomipramina była wybiórcza wobec układu serotoninergicznego lub dezypramina i dibenzepina były wybiórcze wobec układu noradrenergicznego. Wskaźnik NNT dla leków wpływających w podobny sposób na przekaźnictwo noradrenergiczne i serotoninergiczne (amitryptylina, imipramina) wynosi 2,0 (1,7–2,5), a dla leków działających silniej na układ noradrenergiczny (dezypramina, dibenzepina) NNT wynosi 3,4 (2,3–6,6) [32].

Wyniki badań oceniających skuteczność analgetyczną leków z grupy SSRI są mniej jednoznaczne. W grupie pacjentów z bólami w przebiegu neuropatii cukrzycowej fluoksetyna działała tak jak placebo, skuteczniej niż placebo działały paroksetyna, dla której uzyskano wskaźnik NNT 2,9, i citalopram, dla którego wskaźnik NNT wyniósł 7,7 [32–34]. Sindrup wykazał, że wskaźnik NNT dla leków z grupy SSRI w bólach neuropatycznych wynosi 6,7 (3,4–4,35) [34]. W jednej z prac wykazano brak skuteczności SSRI w bólach ośrodkowych (citalopram) [35]. W badaniu pacjentów z bólami głowy uzyskiwano wyniki świadczące o skuteczności fluoksetyny [36]. Inne badania randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby wykazały skuteczność SSRI taką jak placebo, a nawet nasilenie bólów głowy po leczeniu SSRI . Podobnie rozbieżne wyniki uzyskano, badając pacjentów z fibromialgią [36–39].

Goldenberg, badając efektywność antynocyceptywnego działania fluoksetyny i amitryptyliny u pacjentów z fibromialgią, wykazał, że jednoczesne podawanie obu tych leków jest bardziej skuteczne niż stosowanie każdego osobno [40].

W bólach pochodzenia niekardiogennego, zlokalizowanych w klatce piersiowej, uzyskano statystycznie istotną poprawę, w porównaniu z placebo, po leczeniu sertraliną [41].

Wyniki badań, w których porównywano działanie przeciwbólowe TCA i SSRI, wskazują na większą skuteczność TCA, jednak leki z grupy SSRI były lepiej tolerowane przez pacjentów. O ile TCA są skuteczne w wielu rodzajach bólu neuropatycznego, to w wypadku SSRI stosuje się konkretny lek w określonym typie bólu neuropatycznego, na przykład fluoksetyna jest skuteczna w przewlekłym codziennym bólu głowy (CDH, *chronic daily headache*), nie daje zaś analgetycznego efektu w neuropatii cukrzycowej. Badania nie pozwalają wnioskować, że jeśli konkretny lek z grupy SSRI był skuteczny w danym typie bólu, to inne leki z tej grupy też będą skuteczne [30, 36].

Badania dotyczące innych leków przeciwdepresyjnych są nieliczne, a ich wyniki — niejednoznaczne. Hannonen i wsp. oceniali działanie moklobemidu (leku z grupy odwracalnych, selektywnych inhibitorów monoaminooksydazy; RIMA, *reversible monoamine oxidase inhibitors*). Badano 130 kobiet z fibromialgią bez towarzyszących zaburzeń psychicznych. Pacjentki były podzielone na 3 grupy, w których zastosowano amitryptylinę (25–37,5 mg/d.), moklobemid (450–600 mg/d.) i placebo przez okres 12 tygodni. Na leczenie odpowiedziało 74% pacjentek przyjmujących amitryptylinę, 54% pacjentek przyjmujących moklobemid i 49% pacjentek przyjmujących placebo [42]. Inne badania tylko sugerują ewentualną przydatność grupy leków z grupy RIMA w leczeniu bólu przewlekłego [43, 44].

Martin-Araguz i wsp. badali działanie mirtazapiny (lek przeciwdepresyjny blokujący receptory serotoninergiczne i noradrenergiczne; NaSSA, *noradre-*

nergic and specific serotoninergic antidepressant) u pacjentów z przewlekłym napięciowym bólem głowy. Mirtazapinę w dawce 30 mg/d. lub amitryptylinę w dawce 25 mg/d. podawano 60 pacjentom przez okres 6 miesięcy. W obu grupach stwierdzono zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych [45].

Trazodon, lek z grupy inhibitorów wychwytu serotoniny i antagonistów receptorów 5-HT_2 (SARI, *serotoninergic antagonists and reuptake inhibitors*), okazał się efektywnym lekiem w neuropatii cukrzycowej i w bólach spowodowanych obwodowym uszkodzeniem nerwów [46, 47]. Natomiast w badaniach pacjentów z pourazowym uszkodzeniem rdzenia oraz pacjentów z przewlekłymi bólami krzyża stwierdzono efekt identyczny z placebo [48, 49].

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, bupropion, lek wpływający na układ noradrenergiczny i dopaminergiczny (NDRI, *norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors*), stosowany w dawce 150–300 mg/d., zmniejszał ból neuropatyczny u 73% pacjentów. Lek był w sposób istotny statystycznie skuteczniejszy niż placebo i dobrze tolerowany [50].

Duże nadzieje budzą leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Leki te mają szeroki profil receptorowy, mechanizm działania zbliża je do TCA. Obiecujące są doniesienia dotyczące wenlafaksyny, która ma budowę podobną do tramadolu, leku o podwójnym mechanizmie działania przeciwbólowego: jest agonistą receptorów opioidowych, wpływa również, centralnie i na poziomie rdzenia kręgowego, na układ serotoninergiczny i noradrenergiczny, hamując percepcję bólu [30]. Leki z tej grupy powodują również znacząco mniej objawów ubocznych. W latach 90. XX wieku pojawiły się prace oparte na badaniach otwartych, potwierdzające skuteczność wenlafaksyny w terapii chronicznych zespołów bólowych o różnej etiologii. Obecnie są publikowane wyniki oparte na badaniach randomizowanych z placebo.

W randomizowanym badaniu dotyczącym oceny efektu analgetycznego wenlafaksyny u 16 zdrowych osób potwierdzono, że powoduje ona podniesienie progu bólowego na elektryczną stymulację nerwu łydkowego oraz progu, przy którym ból narasta. Nasilenie przeciwbólowego działania leku korelowało z jego stężeniem w surowicy [51]. Uzyskany efekt był podobny do efektu, jaki uzyskano w podobnym badaniu z imipraminą [52].

Kunz i wsp. w badaniu randomizowanym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo, oceniali przeciwbólowe działanie wenlafaksyny u pacjentów z neuropatią cukrzycową (zaburzenia depresyjne stanowiły kryterium wykluczające). Badani otrzymywali przez 6 tygodni wenlafaksynę w dawce 75 mg/d. (n = 81) lub w dawce 150–225 mg/d. (n = 82) albo placebo (n = = 81). Nasilenie dolegliwości bólowych w grupie pacjentów leczonych dawką 150–225 mg/d. wenlafaksyny było istotnie mniejsze niż w grupie przyjmującej wenlafaksynę w dawce 75 mg/d. od 5 tygodnia, a od 3 tygodnia istotnie mniejsze niż w grupie przyjmującej placebo, przy czym różnica ta zwiększała się w kolejnych tygodniach. Porównując grupę przyjmującą 75 mg/d. wenlafaksyny i grupę przyjmującą placebo, stwierdzono, że zmniejszenie bólu było istotnie większe niż w grupie z placebo w 2., 3. i 5. tygodniu badania [53].

Wyniki innych badań oceniających analgetyczne działanie wenlafaksyny w neuropatii cukrzycowej sugerują również jej skuteczność [54–56].

Adelman i wsp. w badaniu 56 pacjentów z przewlekłym napięciowym bólem głowy i 114 pacjentów z bólami migrenowymi, którzy przyjmowali średnio 150 mg wenlafaksyny na dobę, uzyskali znaczące obniżenie częstości napadów bólowych. Liczba epizodów bólowych u pacjentów z bólami napięciowymi zmniejszyła się z 24,0 do 15,2 na miesiąc, a u pacjentów z migreną z 16,1 do 11,1 epizodów na miesiąc [57].

Nascimento, badając przez 4 miesiące 42 pacjentów z migreną, wykazał skuteczność wenlafaksyny w profilaktyce napadów migrenowych u 88% pacjentów przyjmujących 18,75–37,5 mg wenlafaksyny na dobę [58].

Diamond w badaniu grupy 97 pacjentów z przewlekłym bólem głowy opornym na leczenie uzyskał u 37% pacjentów obniżenie napadów bólowych po zastosowaniu wenlafaksyny w dawce 150 mg/d. [59].

Dwight w badaniu otwartym zastosował wenlafaksynę w leczeniu fibromialgii, uzyskując zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% u 6 z 11 pacjentów [60]. W badaniu Sayara uzyskano statystycznie istotną poprawę u 15 pacjentów z fibromialgią leczonych 75 mg wenlafaksyny [61].

Reuben oceniał skuteczność wenlafaksyny w prewencji zespołów bólowych po mastektomii. Pacjentkom podawano wenlafaksynę (150 mg/d.) albo placebo przez 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podano w nocy przed zabiegiem. Po 6 miesiącach od zabiegu w grupie otrzymującej wenlafaksynę istotnie rzadziej występowały bóle w okolicy klatki piersiowej ($p = 0,0002$), ramienia ($p = 0,003$) oraz dołu pachowego ($p = 0,0009$). Bóle fantomowe pojawiały się z taką samą częstością w obu grupach [62].

Sindrup oceniał skuteczność leczenia bólu w przebiegu polineuropatii między wenlafaksyną (225 mg/d.), imipraminą (150 mg/d.) oraz placebo. Podobną skuteczność analgetyczną wykazały oba leki, zarówno wenlafaksyna, jak i imipramina były istotnie skuteczniejsze niż placebo, przy czym objawy uboczne (suchość w jamie ustnej, wzmożona potliwość) występowały istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych imipraminą [63].

Bradley i wsp. oceniali skuteczność wenlafaksyny w długoterminowym leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym i współistniejącą depresją. Wenlafaksynę w średniej dawce 225 mg/d. podawano 197 pacjentom między innymi: z bólami migrenowymi, przewlekłym bólem krzyża, zespołem kanału nadgarstka, fibromialgią, bólem twarzy, bólem neuropatycznym czy odruchową dystrofią współczulną. Wenlafaksyna okazała się skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym i skutecznym analgetykiem. W badaniu trwającym rok czasu uzyskano zmniejszenie nasilenia bólu z 8,4 do 3,6 w skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*) ($p < 0,001$) [64].

Skuteczność analgetyczną wenlafaksyny wykazano również w bólach neuropatycznych u chorych leczonych z powodu raka piersi [65], w atypowym bólu twarzy [66], w neuralgii popółpaścowej [67] i innych bólach przewlekłych [68, 69].

Milnacipran, inny lek z tej grupy, zastosowany u pacjentów z fibromialgią spowodował redukcję o 50% intensywności bólu u 30% pacjentów, w porównaniu z 9% pacjentów przyjmujących placebo [70]. Inne doniesienia są nieliczne, zwykle mają charakter kazuistyczny lub dotyczą mało licznych grup otwartych.

Detke i wsp. oceniali inny lek z grupy SNRI — duloksetynę. Kryterium włączenia było rozpoznanie dużej depresji i współistnienie objawów bólowych. Przez 9 tygodni podawano duloksetynę w dawce 60 mg/d. (121 pacjentów) albo placebo (115 pacjentów). Od 14 dnia badania stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia bólu w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę, po 9 tygodniach leczenia największy efekt analgetyczny dotyczył bólów pleców, mniejszy bólów barku, nieistotna statystycznie była zmiana bólów głowy [24]. Goldstein oceniał działanie duloksetyny stosowanej w dawce 80 mg/d. ($n = 87$), duloksetyny w dawce 40 mg/d. ($n = 86$), paroksetyny w dawce 20 mg/d. ($n = 91$) i placebo w 8-tygodniowym badaniu. Istotne statystycznie działanie analgetyczne duloksetyny w dawce 80 mg/d. wykazano od 6 tygodnia (w porównaniu z grupą placebo), efekt działania duloksetyny w dawce 40 mg/d. nie przewyższał efektu placebo [71].

Wyniki opisanych badań wskazują, że leki przeciwdepresyjne można wykorzystać w leczeniu różnych zespołów bólowych, niezależnie od współwystępowania zaburzeń depresyjnych. Wielu autorów uważa, że na podstawie dotychczasowej wiedzy opartej na przeprowadzonych badaniach lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi jako pierwszy wybór w leczeniu bólu przewlekłego powinny być TCA [21, 30, 36]. Szczególną uwagę należy zwrócić na inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i noradrenaliny (SNRI), które mają podobną skuteczność do TCA, a cechują się lepszą tolerancją.

PIŚMIENNICTWO

1. Dobrogowski J., Wordliczek J. (red.). Ból przewlekły. Wydawnictwo MCKP UJ, Kraków 2002: 11–60; 131–141; 191–196.
2. Sawynok J., Esser M.J., Reid A.R. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. J. Psych. Neurosci. 2001; 26: 21–30.
3. Gray A.M., Pache D.M., Sewell R.D.E. Do alpha[sub 2]-adrenoceptors play a role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? Eur. J. Pharmacol. 1999; 378: 161–168.
4. Otsuka N., Kiuchi Y., Yokogawa F., Masuda Y., Oguchi K., Hosoyamada A. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats. J. Anesth. 2001; 15: 154–158.
5. Sacerdote P., Brini A., Mantegazza P., Panerai A.E. A role for serotonin and beta-endorphin in the analgesia induced by some tricyclic antidepressant drugs. Pharmacol. Biochem. Behav. 1987; 26: 153–158.
6. Schreiber S., Becker M.M., Pick C.G. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. Neurosci. Lett. 1999; 273: 85–88.
7. Korzeniewska-Rybicka I., Płaźnik A. Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 93–99.
8. Eschalier A., Montastruc J.L., Devoize J.L., Rigal F., Gaillard--Plaza G., Pechadre J.C. Influence of naloxone and methysergide on the analgesic effect of clomipramine in rats. Eur. J. Pharmacol. 1981; 74: 1–7.
9. Gray A.M., Spencer P.S.J., Sewell R.D.E. The involvment of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. Brit. J. Pharmacol. 1998; 124: 669–674.
10. Schreiber S., Backer M.M., Herman I., Shamir D., Boniel T., Pick C.G. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both-opioid and serotonergic mechanisms. Behav. Brain. Res. 2000; 114: 51–56.
11. Kiefer G., Fischer W., Feuerstein T.J. Effects of amitriptyline, amitriptylinoxide, doxepine and clozapine on N-methyl-D--aspartate-evoked release of [3H]-acetylcholine in rat caudatoputamen. Arzneimittelforschung 1999; 49: 820–823.
12. Reynolds I.J., Miller R.J. Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. Brit. J. Pharmacol. 1988; 95: 95–102.
13. Benett G.J. Update on the neurophysiology of pain tranmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. J. Pain Symptom. Manage. 2000; 19 (supl. 1): 2–6.
14. Martin T.J., Eisenach J.C. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 299: 811–817.

15. Sang C.N. NMDA-receptors antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. J. Pain Symptom. Manage. 2000; 19 (supl. 1): 21–25. Review. Errata w: J. Pain Symptom. Manage. 2000; 19: 235.
16. Eisenach J.C., Gebhart G.F. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptors in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. Anesthesiology 1995; 83: 1046–1054.
17. Sindrup S.H. Antidepressants as analgesics. Anesth. Biol. Found 1997; 2B: 987–997.
18. Ulugol A., Karadag H.C., Tamer M., Firat Z., Aslantas A., Dokmeci I. Involvment of adenosine in the anti-allodynic effect of amitryptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. Neurosci. Lett. 2002; 328: 129–132.
19. Ogata N., Yoshii M., Narahashi T. Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells. Brain Res. 1989; 476: 140–144.
20. Max B.M. Antidepressants as analgesics. Prog. Pain Res. Manage 1994; 1: 229–246.
21. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A. A systematic review of antidepressants in neurophatic pain. Pain 1996; 68: 217–227.
22. Sindrup S.H., Gram L.F., Brosen K., Eshoj O., Mogensen E.F. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain 1990; 42: 135–144.
23. Rzewuska M. (red.). Leczenie zaburzeń psychicznych. PZWL, Warszawa 2000; 172–174.
24. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 308–315.
25. Loldrup D., Langemark M., Hansen H.J., Olesen J., Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. Psychopharmacol. (Berl). 1989; 99: 1–7.
26. Onghena 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.
27. Cerbo R., Barbanti P., Fabbrini G., Pascali M.P., Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension--type headache: pathogenetic implications. Headache 1988; 38: 453–457.
28. Plesh O., Curtis D., Levine J., McCall W.D. Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. J. Oral Rehabil. 2000; 27: 834–841.
29. Paoli F., Darcourt G., Corsa P. Note Preliminaire sur l'action de l'imipramine dans les etats douloureux. Rev. Neurol. 1960; 2: 503–504.
30. Lynch M.E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J. Psych. Neurosci. 2001; 26: 30–36.
31. Ventafridda V., Bianchi M., Ripamonti C. Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. Pain 1990; 43: 155–162.
32. 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.
33. Max B.M., Lynch S.A., Muir J., Shoaf S.E., Smoller B., Dubner R. Effects of desipramine, amitryptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1250––1256.
34. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A., Brosen K., Aaes-Jorgensen T., Gram L.F. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 52: 547–552.
35. Vestergard K., Andersen G., Jensen T.S. Treatment of center post-stroke pain with a selective serotonin reuptake inhibitor. Eur. J. Neurol. 1996; 3 (supl. 5): 169.
36. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. Harvard Rev. Psychiatry 2000; 7: 257–277.
37. Bendsten L., Jensen R., Olesen J. A non selective (amitryptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996; 61: 285–290.
38. Orholm M., Honore P.F., Zeeberg I. A randomized general practice group-comparative study of femoxetine and placebo in the prophylaxis of migraine. Acta Neurol. Scand. 1986; 64: 452–459.
39. Zeeberg I., Orholm M., Nielsen J.D., Honore P.L., Larsen J.J. Famoxetine in the prophylaxis of migraine — a randomized comparison with placebo. Acta Neurol. Scand. 1981; 64: 452––459.
40. Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., Ruthazer R., Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitrytyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1986; 39: 1852–1859.
41. Varia I., Logue E., O'Connor C., Newby K., Wagner H.R., Davenport C., Rathey K., Krishnan K.R. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. Am. Heart J. 2000; 140: 367–372.
42. Hannonen P., Malminiemi K., Yli-Kerttula U., Isomeri R., Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. Br. J. Rheumatol. 1998; 37: 1279–1286.
43. Apaydin S., Goldeli E., Uyar M., Erhan E., Yegul I., Tuglular I. The antinociceptive effect of moclobemid on the vocalization threshold to paw pressure in a rat model of unilateral mononeuropathy. Pharmacol. Res. 2001; 44: 503–507.
44. Pirildar S., Sezgin U., Elbi H., Uyar M., Zileli B. A preliminary open-label study of moclobemide treatment of pain disorder. Psychopharmacol. Bull. 2003; 37: 127–134.
45. Martin-Araguz A., Bustamante-Martinez C., de Pedro-Pijoan J.M. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitryptyline. Rev. Neurol. 2003; 37: 101–105.
46. Ventafridda V., Caraceni A., Saita L., Bonezzi C., De Conno F., Guarise G., Ramella G., Silvani V., Tamburini M., Toscani F. Trazodone for deafferentation pain. Comparison with Amitryptyline. Psychopharmacology 1988; 95: 44–49.
47. Wilson R.C. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. J. Am. Pediatr. Med. Assoc. 1999; 89: 468–471.
48. Davidoff G., Guarracini M., Roth E., Saliwa J., Yarkony G. Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo--controlled study. Pain 1987; 29: 151–161.
49. Goodkin K., Gullion C.M., Agras W.S. A randomized, double--blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. J. Clin. Psychopharmacol. 1990; 10: 269–278.
50. Semenchuk M.R., Sherman S., Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. Neurology 2001; 57: 1583–1588.
51. Enggaard T.P., Klitgaard N.A., Gram L.F., Arendt-Nielsen L., Sindrup S.H. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 245–251.
52. Poulsen L., Arendt-Nielsen L., Brosen K., Nielsen K.K., Gram L.F., Sindrup S.H. The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. Pain 1995; 60: 287–293.
53. Kunz N., Goli V., Entsuach A., Rudolph R. Effect of venlafaxine extended release on diabetic neuropatic pain. Presented as a poster at the annual meeting of the American Psychiatric Association. Chicago 2000.

54. Davis J.L., Smith R.L. Painful peripheral diabetic neuropathy treated with venlafaxine HCI extended release capsules. Diabetes Care 1999; 22: 1909–1910.
55. Kiayias J.A., Vlachou E.D., Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCI in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. Diabetes Care 2000; 23: 699.
56. Sumpton J.E, Moulin D.E. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. Ann. Pharmacother. 2001; 35: 557–559.
57. Adelman L.C., Adelman J.U., Von Seggern R., Mannix L.K. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type: a retrospective study in a clinical setting. Headache 2000; 40: 572–580.
58. Nascimento E.D. Prophylaxis of migraine: open study with venlafaxine in 42 patients. Arq. Neuropsiquiatr. 1998; 56: 744–746.
59. Diamond S. Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. Headache 1995; 6: 212–214.
60. Dwight M.M., Arnold L.M., O'Brien H., Metzger R., Morris-Park E., Keck P.E. Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. Psychosomatics 1998; 39: 14–17.
61. Sayar K., Aksu G., Ak I., Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. Ann. Pharmacother. 2003; 37: 1561–1565.
62. Reuben S., Makari-Judson G., Lurie S.D. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. J. Pain Symptom Management 2004; 27: 133–138.
63. Sindrup S.H., Bach F.W., Madsen C., Gram L.F., Jensen T.S. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2003; 60: 1284–1289.
64. Bradley R.H., Barkin R.L., Jerome J. i wsp. Efficacy of Venlafaxine for the Long Term Treatment of Chronic Pain With Associated Major Depressive Disorder. Am. J. Ther. 2003; 10: 318–323.
65. Tasmuth T., Hartel B., Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. Eur. J. Pain 2002; 6: 17–24.
66. Forssel H., Tasmuth T., Tenovuo O., Hampf G., Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. J. Orofacial Pain 2004; 18: 131–137.
67. Demitrack M., Kunz N., Entsuah A.R. Evaluation of venlafaxine treatment for chronic pain. J. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13 (supl. 4): 452.
68. Galvez R., Caballero J., Atero M., Ruiz S., Romero J. Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. A series of 50 cases. Actas Esp. Psiquiatr. 2004; 32: 92–97.
69. Ronald H. Bradley Efficacy of Venlafaxine for the Long Term Treatment of Chronic Pain With Associated Major Depressive Disorder. Am. J. Ther. 2003; 10: 318–324.
70. Kranzler J. Treatment of fibromyalgia-related pain is distinct from treatment of mood. Biotech. Week 2004; 1: 185–186.
71. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Demitrack M.A. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 225–231.