

## Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego – przegląd badań

### The efficacy of antidepressants in the treatment of chronic noncancer pain – a review

Adam Miller<sup>1</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Dyrektor: lek. med. W. Bieńkiewicz

<sup>2</sup>Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

#### Summary

Antidepressants are often applied in the treatment of chronic pain. Analgesic action of tricyclic antidepressants (TCAs) has been extensively studied and proven. TCAs are associated with a number of adverse effects which are inconvenient for patients. The newer antidepressants have fewer side effects and equivalent efficacy on mood disorders. This article reviews the available publications (mainly placebo-controlled trials) concerning the efficacy of these medications in the treatment of chronic pain. The data regarding selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are conflicting. Trazodone (a serotonin-reuptake inhibitor as well as a postsynaptic serotonin receptor antagonist) does not appear to be effective for the treatment of chronic pain. No placebo-controlled studies are available for noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) – mirtazapine and noradrenaline reuptake inhibitor (NaRI) – reboxetine. Bupropion, a noradrenaline and dopamine-reuptake inhibitor appears to be effective in the treatment of neuropathic pain. Venlafaxine – selective serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors (SNRI) was shown to be effective in the treatment of different kinds of pain. Duloxetine (SNRI) is effective in relieving both the emotional and painful physical symptoms of depression. Additional randomized, controlled trials are necessary to fully evaluate the role of new antidepressants in the treatment of chronic pain.

*Słowa kluczowe:* leki przeciwdepresyjne, ból przewlekły

*Key words:* antidepressants, chronic pain

#### Wstęp

W 1960 r. opublikowano pierwszą pracę potwierdzającą przeciwbólowe działanie trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego – imipraminy [1]. Kolejne lata przyniosły wiele danych potwierdzających skuteczność leków przeciwdepresyjnych o różnej budowie chemicznej w terapii chronicznych zespołów bólowych o rozma-

itej etiologii. Obecnie leki przeciwdepresyjne są powszechnie stosowane w leczeniu bólu przewlekłego (wg IASP to uporczywy, nawracający ból, trwający dłużej niż 3 miesiące), w tym bólu, którego przyczyny nie można określić. Dolegliwości bólowe o nieustalonej etiologii są często jednym z objawów depresji. Współwystępowanie bólu przewlekłego i zaburzeń depresyjnych nie budzi wątpliwości badaczy [2,3,4]. Skargi na ból występują u 30–84% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [4, 5].

W patogenezie zarówno bólu, jak i zaburzeń depresyjnych dochodzi do podobnych zmian w obrębie tych samych układów neuroprzebieżników. Spadek aktywności układów noradrenergicznego, serotonergicznego, dopaminergicznego i GABAergicznego występujący w depresji zaburza proces hamowania bodźca bólowego. Dysregulacja w zakresie wytwarzania neuropeptydów (nadmiar substancji P, niedobór beta-endorfin), nasilająca odczucie bólu, najprawdopodobniej odgrywa pewną rolę w wyzwalaniu zaburzeń depresyjnych [6].

Mechanizm działania analgetycznego leków przeciwdepresyjnych jest złożony i nie do końca poznany. Uważa się, że na efekt analgetyczny składa się wpływ na aktywność układów noradrenergicznego, serotonergicznego i dopaminergicznego, a także zwiększenie stężenia endogennych peptydów opioidowych, zahamowanie wychwytu zwrotnego adenozyliny, blokowanie receptora kwasu glutaminowego NMDA oraz blokowanie kanałów jonowych [7].

### **Przegląd badań**

Przeciwbólowe działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) udowodniono w kilkudziesięciu dobrze udokumentowanych opracowaniach badań randomizowanych, podwójnie ślepych, z grupą kontrolną placebo. Lynch [7], analizując wyniki 41 badań dotyczących efektu analgetycznego TLPD (amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, klomipraminy, doksepiny, dibenzepiny, nortryptyliny) wykazał, że ta grupa leków jest skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, a także napięciowego i migrenowego bólu głowy oraz atypowego bólu twarzy. Wyniki badań dotyczących skuteczności TLPD w leczeniu bólu stawów oraz tzw. bólu krzyża (low back pain) są niejednoznaczne.

Sindrup i Jensen [8] zwrócili uwagę na różnice w skuteczności działania przeciwbólowego TLPD w zależności od stopnia hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny lub noradrenaliny. Stosując leki działające w sposób zrównoważony na układ serotonergiczny i noradrenergiczny (np. imipramina, amitryptylina) uzyskiwano poprawę, definiowaną jako zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% u ok. 50% badanych. Natomiast leki działające bardziej wybiórczo (np. klomipramina – na układ serotonergiczny, a dibenzepina i dezypramina – na układ noradrenergiczny) wykazywały mniejszą skuteczność. Poprawę w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych zanotowano u ok. 30% leczonych każdym z tych leków.

Oceniając skuteczność działania przeciwbólowego TLPD, badacze sporadycznie zajmowali się efektem przeciwdepresyjnym leczenia. Najczęściej rozpoznanie depresji było podstawą do wykluczenia z badania. Bair i wsp. [9] znaleźli tylko 14 badań randomizowanych, podwójnie ślepych, z placebo, dotyczących skuteczności TLPD

w leczeniu bólu przewlekłego, w których analizowano, czy zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszy poprawa stanu psychicznego. W 13 badaniach działaniu przeciwbólowemu towarzyszył efekt przeciwdepresyjny. Efekt analgetyczny TLPD wydaje się jednak niezależny od siły działania przeciwdepresyjnego. Pojawia się zwykle już w pierwszym tygodniu leczenia (wcześniej niż spodziewany efekt przeciwdepresyjny). Dawka leku, przy której następuje zmniejszenie nasilenia bólu (od 25 mg/d amitryptyliny), jest niższa niż stosowana w leczeniu depresji [7, 10].

W 1990 r. Sindrup i wsp. opublikowali wyniki badań zależności pomiędzy stężeniem imipraminy we krwi a efektem analgetycznym występującym u pacjentów z neuropatią cukrzycową. Działanie przeciwbólowe pojawiało się przy stężeniu poniżej 100 nmol/L, maksymalny efekt osiągnęto przy stężeniu 400–500 nmol/L, podczas gdy stężenie terapeutyczne, powodujące zniknięcie objawów depresji, było istotnie wyższe – 700–1100 nmol/L [8, 11].

TLPD, których skuteczność w leczeniu bólu jest udowodniona, są jednak niechętnie przyjmowane przez pacjentów ze względu na złą tolerancję. Występowanie działań ubocznych TLPD (głównie efektu antycholinergicznego i sedatywnego) może być na tyle uciążliwe, że pacjenci przerywają kurację [12].

Nowsze leki przeciwdepresyjne, powodujące mniej nasilonych objawów ubocznych, obecnie powszechnie stosowane w leczeniu depresji, również badano pod względem działania przeciwbólowego. Badania te jednak nadal są nieliczne – najczęściej dotyczy, wprowadzonych do leczenia w latach osiemdziesiątych, inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI). Wyniki badań nie dają jednak jednoznacznej oceny analgetycznych właściwości tej grupy leków [7].

Do tej pory opublikowano wyniki siedmiu badań randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, z placebo, dotyczących działania przeciwbólowego fluoksetyny. W badaniu d'Amato i wsp. [13] dotyczącym zapobiegania napadom migreny, w grupie przyjmującej fluoksetynę w dawce 20 mg/d po dwóch miesiącach leczenia znacznie spadła częstość napadów migrenowych. Nie stwierdzono natomiast podobnej zmiany u badanych otrzymujących placebo. Fluoksetyna stosowana w dawce od 20 do 40 mg/d po 3–4 tygodniach leczenia była skuteczniejsza niż placebo w leczeniu migreny w 18-tygodniowym badaniu Adly'ego [14]. Odmienne wyniki uzyskali Saper i wsp. [15] w badaniu skuteczności działania przeciwbólowego fluoksetyny u 122 pacjentów z przewlekłym codziennym bólem głowy (ang. chronic daily headache – CDH) lub migreną. Fluoksetyna podawana w dawce 40 mg/dobę przez 16 tyg. okazała się statystycznie znamiennej bardziej skuteczna od placebo od trzeciego miesiąca leczenia u pacjentów z CDH, natomiast równie mało skuteczna jak placebo przez cały czas trwania badania u pacjentów z migreną.

Niejednoznaczne są wyniki badań działania przeciwbólowego fluoksetyny u osób z rozpoznaniem fibromialgii. Wolfe i wsp. [16] nie stwierdzili różnicy w nasileniu bólu pomiędzy grupą otrzymującą przez 6 tygodni fluoksetynę (n=15) w dawce 20 mg/d a grupą placebo (n=9). Goldenberg i wsp. [17], porównując działanie przeciwbólowe fluoksetyny w dawce 20 mg/d, amitryptyliny w dawce 25 mg/d i placebo, stwierdzili, że leki były podobnie skuteczne i skuteczniejsze niż placebo. Najsilniejszy

efekt analgetyczny odnotowano w grupie, która otrzymywała amitryptylinę i fluoksetynę jednocześnie. Badanie to jednak było przeprowadzane w małej grupie, liczącej tylko 19 osób. W badaniu Arnolda i wsp. [18] prowadzonym w najliczniejszej grupie (60 pacjentek) fluoksetyna stosowana przez 12 tygodni w zmiennej dawce od 10 do 80 mg/d okazała się skuteczniejsza niż placebo ( $p=0,002$ ).

W jedynym badaniu randomizowanym z placebo, dotyczącym skuteczności fluoksetyny w leczeniu neuropatii cukrzycowej, efekt przeciwbólowy leku (40 mg/d) był równy efektowi placebo. W podgrupie ze współistniejącą depresją stwierdzono większą, lecz nieistotną statystycznie, poprawę w porównaniu z grupą placebo [19].

Rani i wsp. [20] porównując analgetyczne właściwości fluoksetyny (20 mg/d) z amitryptyliną (25 mg/d) oraz placebo u pacjentów cierpiących na ból reumatyczny wykazali, że SSRI jest najskuteczniejsza i lepiej tolerowana niż amitryptylina. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia bólu mięśniowo-szkieletowego pomiędzy amitryptyliną (50–75 mg/d) a fluoksetyną (20 mg/d), stosowanymi przez 6 tygodni. W grupie leczonej TLPD stwierdzono poprawę u 14 na 17 badanych (82%), a wśród leczonych SSRI – u 14 na 18 badanych (77%) [21].

Mniejsza liczba badań randomizowanych z placebo dotyczy pozostałych leków z grupy SSRI. Opublikowano tylko 2 badania, w których porównywano efekt analgetyczny paroksetyny z placebo. W leczeniu neuropatii cukrzycowej paroksetyna (40 mg/d) była skuteczniejsza niż placebo, ale mniej skuteczna niż imipramina (25–350 mg/d). Efekt analgetyczny był związany ze stężeniem leku we krwi [22]. Efekt przeciwbólowy paroksetyny (20 mg/d) nie przewyższał efektu placebo u pacjentów z „bólami krzyża” (ang. low back pain) [23]. W badaniu otwartym wśród 48 pacjentów z przewlekłym codziennym bólem głowy (chronic daily headache – CDH), leczonych paroksetyną (10–50 mg/d) przez okres od 3 do 9 miesięcy aż u 92% liczba dni z bólem zmniejszyła się o ponad 92% [24].

Tylko 2 badania randomizowane z placebo dotyczą przeciwbólowego działania sertraliny. Statystycznie większą poprawę, w porównaniu z placebo, uzyskano u pacjentów z bólem niekardiogennej pochodzenia, zlokalizowanym w klatce piersiowej, leczonych sertralina w dawce 50 mg/d przez 8 tygodni ( $n=30$ ) [25]. Sertralina okazała się nieznacznie skuteczniejsza (ale nieistotnie statystycznie) niż placebo w leczeniu przewlekłego bólu miednicy. Badanie to było jednak przeprowadzone w małej, 23-osobowej grupie [26]. Leczenie sertralina 50 pacjentów z bólem głowy przyniosło poprawę u 4% badanych, a 50% deklaroowało zaostrzenie bólów głowy [27].

W jednym badaniu randomizowanym, podwójnie ślepy, z placebo, oceniano efekt analgetyczny fluwoksaminy. Turkington i wsp. [28] stosowali fluwoksaminę (średnia dawka 150 mg/d,  $n=21$ ) albo placebo ( $n=21$ ) u pacjentów cierpiących na prostatodynię. Lek skuteczniej niż placebo znosił odczucie bólu ( $p=0,01$ ), niezależnie od działania przeciwdepresyjnego. Bank [29] porównując skuteczność fluwoksaminy (50 mg/d,  $n=24$ ) i amitryptyliny (25 mg/d,  $n=20$ ) w profilaktyce migreny, stwierdził, że działanie przeciwbólowe obu leków jest podobne, a w grupie leczonej fluwoksaminą badanie ukończył większy odsetek pacjentów.

Citalopram (40 mg/d) okazał się skuteczniejszy niż placebo w leczeniu neuropatii cukrzycowej, ale nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem leku w surowicy a efektem analgetycznym [30]. Nørregaard i wsp. [31], po 8 tygodniach leczenia, nie

stwierdzili lepszego działania citalopramu niż placebo u pacjentów z fibromialgią, zarówno w zakresie odczuwanego bólu, jak i poprawy nastroju czy też snu. Anderberg [32] stosując citalopram w dawce od 20 do 40 mg/d wśród 35 badanych z fibromialgią, zauważyła po 8 tygodniach leczenia istotną statystycznie przewagę działania analgetycznego ( $p < 0,05$ ) i przeciwdepresyjnego ( $p < 0,01$ ) citalopramu nad placebo. Bendsten i wsp. [33] porównywali odpowiedź na citalopram (20 mg/d), amitryptylinę (75 mg/d) i placebo u 34 badanych z przewlekłym napięciowym bólem głowy. Poprawę większą niż wśród pacjentów stosujących placebo zanotowano zarówno w grupie leczonej amitryptyliną, jak i citalopramem, ale tylko w przypadku amitryptyliny różnica była istotna statystycznie. Działanie przeciwbólowe escitalopramu oceniano tylko na modelu zwierzęcym (test formalinowy). Escitalopram był istotnie skuteczniejszy niż substancja obojętna, podobnie jak dezypramina, wenlafaksyna i duloksetyna. R-citalopram nie wykazał działania analgetycznego [34].

Badania dotyczące działania przeciwbólowego antagonistów receptorów  $5HT_{2A}$  oraz wychwyty zwrotnego serotoniny (trazodon i nefazodon) przyniosły mało zachęcające rezultaty. Trazodon (1 mg/kg/d,  $n=35$ ) okazał się skuteczniejszy niż placebo tylko w profilaktyce migreny u dzieci [35]. Natomiast efekt przeciwbólowy trazodonu w leczeniu bólu przewlekłego w przebiegu pourazowego uszkodzenia rdzenia (150 mg/d,  $n=18$ ) [36], reumatoidalnego zapalenia stawów (1,5 mg/kg/d,  $n=47$ ) [37], „bólów krzyża” (ang. low back pain) (200 mg/d,  $n=42$ ) [38] i zespołu piekących ust (ang. burning mouth syndrome) (200 mg/d,  $n=37$ ) [39] nie przewyższał efektu placebo, a powodował u wielu pacjentów objawy uboczne, będące powodem odstawienia leku nawet u 40% badanych [38,39]. Nie ma opublikowanych wyników badań randomizowanych, podwójnie ślepych z placebo dotyczących działania przeciwbólowego nefazodonu. Goodnick i wsp. [40] w badaniu otwartym uzyskali istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu u pacjentów z neuroptią cukrzycową leczonych nefazodonem (średnia dawka – 340 mg/d,  $n=10$ ).

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

Do tej pory nie przeprowadzono badań kontrolowanych z placebo dotyczących leku przeciwdepresyjnego noradrenergicznego i specyficznie serotonergicznego – mirtazapiny, a także inhibitora zwrotnego noradrenaliny – reboksetyny.

W jedynym randomizowanym badaniu porównano działanie analgetyczne mirtazapiny (30 mg/d) z amitryptyliną (25 mg/d) wśród pacjentów z przewlekłym,

napięciowym bólem głowy (n=60). Po 6 miesiącach leczenia w obu grupach doszło do zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych, przy czym mirtazapina była zdecydowanie lepiej tolerowana [42].

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

Opublikowano wyniki tylko jednego badania randomizowanego, podwójnie ślepego, z placebo, w którym oceniano działanie przeciwbólowe selektywnego inhibitora wychwytu monoaminooksydazy – moklobemidu, i porównywano z amitryptyliną. 130 kobiet cierpiących na fibromialgię (zaburzenia psychiczne były kryterium wykluczającym) otrzymywały przez 12 tygodni moklobemid (450–600 mg/d), amitryptylinę (25–37,5 mg/d) albo placebo. U pacjentek leczonych amitryptyliną uzyskano poprawę we wszystkich używanych skalach oceniających różne aspekty zaburzonego funkcjonowania u chorych na fibromialgię (m.in.: ból, jakość i długość snu, uczucie zmęczenia). W grupie, która otrzymywała moklobemid uzyskano poprawę w zakresie nasilenia bólu, ale lek uznano za nieskuteczny w leczeniu fibromialgii z powodu braku poprawy zaburzeń snu [43].

Ze względu na wspomniany już silniejszy efekt analgetyczny TLPD, działających bardziej równomiernie na układ serotonergiczny i noradrenergiczny niż selektywnie na jeden z tych układów, duże nadzieje wiąże się z potencjalnym działaniem przeciwbólowym inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI). W latach 90. pojawiły się publikacje wyników badań otwartych potwierdzające skuteczność wenlafaksyny w leczeniu fibromialgii, przewlekłego napięciowego bólu głowy, migrenowego bólu głowy oraz doniesienia kazuistyczne o skutecznym leczeniu wenlafaksyną neuropatii popółpaścowej, przewlekłego korzeniowego bólu pleców, neuralgii międzybrowej, atypowego bólu twarzy oraz bólu poudarowego [44]. W tym dziesięcioleciu pojawiły się pierwsze prace oparte na badaniach randomizowanych z placebo.

Kunz [45] badała działanie przeciwbólowe wenlafaksyny wśród pacjentów z neuropatią cukrzycową (zaburzenia depresyjne stanowiły kryterium wykluczające). Badani otrzymywali przez 6 tygodni wenlafaksynę SR w dawce 75 mg/d (n=81) albo w dawce 150–225 mg/d (n=82), albo placebo (n=81). Nasilenie dolegliwości bólowych w grupie leczonej wenlafaksyną w dawce 150–225 mg/d było istotnie mniejsze niż w grupie placebo od 3. tygodnia badania, a od 5. tygodnia również istotnie mniejsze niż w grupie leczonej dawką 75 mg/d. Już od 2. tygodnia badania pacjenci, którzy otrzymywali wenlafaksynę w dawce 150–225 mg/d, odnotowywali istotnie większą ulgę w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych niż grupa placebo i różnica ta narastała w kolejnych tygodniach. W przypadku leczonych dawką 75 mg/d ulga w nasileniu bólu była istotnie większa niż w grupie placebo tylko w 2., 3. i 5. tygodniu.

Sindrup i wsp. [46] porównywali skuteczność leczenia bólu w przebiegu polineuropatii pomiędzy wenlafaksyną (225 mg/d), imipraminą (150 mg/d) oraz placebo. Wenlafaksyna była podobnie skuteczna jak imipramina (p=0,44), a oba leki istotnie skuteczniejsze niż placebo (p=0,006 dla wenlafaksyny oraz p=0,001 dla imipraminy). W grupie leczonej imipraminą istotnie częściej występowały objawy uboczne pod postacią: suchości w jamie ustnej i wzmożonej potliwości.

W randomizowanym badaniu z placebo, u pacjentów cierpiących na neuropatię po półpaścu, wenlafaksyna (75–225 mg/d, n=65) działała silniej przeciwbólowo niż

placebo (n=69), ale różnica ta była nieistotna statystycznie. Autorzy uważają, że mała liczebność grup badanych, restrykcyjny dobór pacjentów (m.in. depresja była kryterium wykluczającym) oraz krótki czas trwania badania (6 tygodni) były czynnikami ograniczającymi właściwą ocenę działania przeciwbólowego leku [47].

Forsell i wsp. [48] badali skuteczność wenlafaksyny w leczeniu atypowego bólu twarzy. Nie stwierdził istotnej statystycznie różnicy co do redukcji nasilenia bólu pomiędzy grupą leczoną wenlafaksyną w maksymalnej tolerowanej dawce (u większości pacjentów 75 mg/d) a grupą placebo. Natomiast ulga w bólu była w grupie otrzymującej lek istotnie większa. Ograniczeniem tego badania była mała liczebność grupy (20 osób) oraz niska dawka leku.

Podobne ograniczenia (grupa 13-osobowa, maksymalna dawka wenlafaksyny 75 mg/d) wystąpiły w badaniu dotyczącym leczenia wenlafaksyną bólu neuropatycznego po terapii raka piersi. Zmiana nasilenia bólu w obu grupach była podobna, a w grupie, która otrzymywała lek, większa była ulga w bólu. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że u dwóch osób ze złą odpowiedzią na lek stężenie wenlafaksyny było niskie. Jednocześnie u dwóch „wolnych metabolizerów”, u których stwierdzono wysokie stężenie leku, ból prawie całkowicie ustąpił [49].

Reuben i wsp. [50] oceniali skuteczność podania okołooperacyjnego wenlafaksyny w prewencji zespołów bólowych po mastektomii. Pacjentkom podawano wenlafaksynę (150 mg/d) albo placebo przez 2 tygodnie, zaczynając od nocy przed zabiegiem operacyjnym. 6 miesięcy po zabiegu istotnie rzadziej w grupie, która otrzymywała wenlafaksynę, występowały dolegliwości bólowe w okolicy klatki piersiowej (p=0,0002), ramienia (p=0,003) oraz pachy (p=0,0009). Podobnie często w obu grupach pojawiały się bóle fantomowe.

Doniesienia o analgetycznym efekcie milnacipranu są nieliczne, zwykle mają charakter kazuistyczny lub dotyczą mało licznych grup otwartych.

Toyofuku [51], stosując milnacipran w średniej dawce  $58,6 \pm 9,5$  mg/d, uzyskał spadek nasilenia dolegliwości bólowych o co najmniej 50% u 5 z 10 pacjentów cierpiących na zespół piekących ust. Jedyne badanie randomizowane z placebo dotyczy fibromialgii. Milnacipran (u większości 200 mg/d) okazał się istotnie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu bólu, niezależnie od współwystępującej depresji [52].

Pomimo że dolegliwości bólowe o niewyjaśnionej etiologii występują u większości pacjentów z rozpoznaną depresją, to bardzo mało jest badań, w których ocenia się skuteczność leku przeciwdepresyjnego w leczeniu bólu u pacjentów z depresją, traktowanego jako jej somatyczny objaw. Badanie otwarte z zastosowaniem SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) wskazuje, że poprawa w zakresie objawów somatycznych depresji (głównie bólu) następuje już w pierwszym miesiącu leczenia i utrzymuje się mniej więcej na tym samym poziomie przez dalszy czas leczenia [53]. Jedyne badania randomizowanymi, podwójnie ślepy, z placebo, są badania z duloksetyną (inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny). W pracy Detkego i wsp. [54] stosowano przez 9 tygodni duloksetynę w dawce 60 mg/d (n=121) albo placebo (n=115). Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie dużej depresji i współistnienie objawów somatycznych (bólu). Oceniano zmianę nasilenia bólu oraz zmianę nasilenia depresji. Od 14. dnia badania stwierdzono istotne zmniejszenie się nasilenia bólu w grupie leczonej duloksetyną, które utrzymywało się na podobnym poziomie przez dalszy ciąg trwania badania. Największa poprawa po 9 tygodniach

leczenia dotyczyła bólu pleców, mniejsza bólu barków, a najmniejsza, nieistotna statystycznie – bólów głowy. Efekt przeciwdepresyjny duloksetyny od 2. tygodnia był istotny statystycznie i narastał w kolejnych tygodniach badania. W badaniu Goldsteina i wsp. [55] różnica stopnia poprawy, w zakresie dolegliwości bólowych u osób z dużą depresją, pomiędzy grupą pacjentów zażywających duloksetynę w dawce 80 mg/d (n=87) a otrzymujących placebo (n=89), paroksetynę (20 mg/d, n=91) i duloksetynę (w dawce 40 mg/d, n=86) pojawiła się już po 7 dniach 8-tygodniowego badania, ale dopiero od 42. dnia była istotna statystycznie i tylko w porównaniu z grupą placebo. Efekt analgetyczny duloksetyny w dawce 40 mg/d nie przewyższał efektu placebo. Fava i wsp. [56], analizując wyniki badań dotyczących leczenia depresji, w tym jej objawów somatycznych, duloksetyną, zauważyli, że wśród pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zakresie nasilenia bólu istotnie częściej dochodziło do remisji depresji.

Wyniki opisanych badań wskazują, że leki przeciwdepresyjne mogą być wykorzystywane w leczeniu różnych zespołów bólowych, niezależnie od współwystępujących zaburzeń depresyjnych, na wszystkich szczeblach „drabiny analgetycznej”. Analgetyczny mechanizm ich działania jest złożony i dotyczy wpływu na aktywność układów różnych neuroprzekaźników (noradrenergicznego, serotonergicznego, dopaminergicznego), zwiększenia stężenia endogennych peptydów opioidowych, zahamowania wychwytu zwrotnego adenosyny, blokowania receptora kwasu glutaminowego NMDA oraz blokowania kanałów jonowych. Działanie przeciwbólowe trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych jest dobrze zbadane i udowodnione, jednak stosowanie leków z tej grupy związane jest z licznymi, uciążliwymi dla pacjenta działaniami ubocznymi. Wyniki badań oceniających przeciwbólowe działanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny są rozbieżne. Wydaje się, że trazodon (inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny oraz antagonist postsynaptycznych receptorów serotonergicznym) nie jest skuteczny w leczeniu bólu przewlekłego. Brak jest badań kontrolowanych, z placebo, dotyczących leku przeciwdepresyjnego noradrenergicznego i specyficznie serotonergicznego – mirtazapiny, a także inhibitora zwrotnego noradrenaliny – reboksetyny. Bupropion (inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy) wydaje się skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego. Szczególna uwaga należy się inhibitorom zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), które cechują się lepszą tolerancją niż TLPD oraz nie mniejszym efektem analgetycznym. Badania nad duloksetyną sugerują, że zrównoważony wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny skutecznie zmniejsza nasilenie afektywnych i somatycznych objawów depresji.

## Yóółęńcáíññü ríñcáld'dlínncáíúó d'dáld'rdáñá d'dč él=licč ódíč=lnęćó áíéč – ěčñlářńódíúé íáçíd

### Ñiáídčříčí

Ríñcáld'dlínncáíúó élęrdñár +rññí d'dčlí'ññ' d'dč él=licč ódíč=lnęćó áíéč. Dđíñcáíáíéłáíl áléññácl'ndłóęíeúółáúó ríñcáld'dlínncáíúó élęrdñá áíáíeúúí ódíří čññéłáíáíáříú, ř d'dč ýñíé áięřčříú. Íáířęí d'dčélíłíčl'élędñá ýñíé áđóđ'd'ú ná'čříú n' éññáí=čñéłíúéč, ñđóáíúéč äé' d'řóčlínř, d'íáí=íúéč ñčed'ñíeřéč. Íiáúł ríñcáld'dlínncáíúł d'dáld'rdáñú óřđřęñłđčęóřññ' élıúřčé +čñéřé d'íáí=íúó ñčed'ñíeřá č'ndřáíčñléúúé yóółęńcáíññüť d'dč él=licč ířđóřlícé ířñđlícé'.

Dđláññřáéłíúúé ěčñlářńódíúé íáçíd d'dláññřáé'ln' áříúł čññéłáíáříčé (áí. éříñđíečđiáříúúó n



d'ērōlāi), īmīn' ūcōn' ē yōōlēncāiīnnc' yncō ēlērdnā d'dē ēl=licē ōdīic=īnēiē āiēc. Dīcōēūrn' c'n-īnēlāiāriēcē, iōlicārīūcē d'dīncāiāiēlāi' ālēnācī' nēlēncāiūō cīācācīndīā (iādnīiāi' c'rōārn' nīdnīicīf' īlīācīrēiāū. Dī-ācācēiēō, +nī ndrēiāi' (cīācācīnd' iādnīiāi' c'rōārn' nīdnīicīf, r' nre-ēl' rīnraūcīn' d'īnncīrd'nē=īnēcō nīdnīicīyāc=īnēcō dlōld'mīdiā) īlyōōlēncāli' d'dē ēl=licē ōdīic=īnēiē āiēc. Īnōōnāōi' ēīndīēūiū' c'nēlāiāriēc' n' d'ērōlāi, īmīn' ūcōn' ē rīncāld'īnncāiēō īdrādīrēcīyāc=īnēiēō c' nīlōcōc=īnēc' nīdnīicīyāc=īnēiēō d'dīrd'nō – ēc'dnīc'd'cīō. Nreīl' ēl' d'īēicīl' īmīnnc'n' c' ē cīācācīndō iādnīiē nā' cē – dēāiēnīcīō. Aōd'dēid'cīi' (cīācācīnd' iādnīiāi' c'rōārn' īdrādīrēcīf' c' āod'rēcīf) d'i-ācācēiēō, ēiēl'n' āūn' yōōlēncāiūē d'dē ēl=licē ōdīic=īnēiē īlādīrnc=īnēiē āiēc. Ālīōēfēncī' (cīācācīnd' iādnīiāi' c'rōārn' nīdnīicīf' c' īdrādīrēcīf) iēfēfēn' yōōlēncāiūē d'dē ēl=licē d'rēcē=iūō āiēlāūō nēiādiēiēd'ēlīnā. Aōēiēnīcī' ōēliūrf'n' n' cīnū ēfē rōōlēncāiūō, nre' c' āiēlāūō nēc'd'nīēiā' āld'īnncē.

Āē' d'īēiē iōlēc' yōōlēncāiīnnc' īāūō rīncāld'īnncāiūō ēlērdnā d'dē ēl=licē ōdīic=īnēiē āiēc īlāōiācēū' ārēūifērl' d'rīāēcēc'dīāriūl' ēīndīēc'dōlēū' c'nēlāiāriēc'.

## Wirksamkeit der Antidepressiva in der Behandlung des chronischen Schmerzens – Studienübersicht

### Zusammenfassung

Die Antidepressiva werden häufig in der Behandlung des chronischen Schmerzens angewandt. Die analgetische Wirkung der antidepressiven trizyklischen Mittel ist gut untersucht und bewiesen, aber die Anwendung der Medikamente aus dieser Gruppe ist mit zahlreichen, schweren für den Patienten Nebenwirkungen verbunden. Neuere antidepressive Arzneimittel charakterisieren sich mit einer geringeren Zahl der Nebenwirkungen und einer vergleichbaren Wirksamkeit in der Behandlung der Stimmungsstörungen. Der Artikel ist eine Übersicht der zugänglichen Studien (hauptsächlich kontrolliert mit Placebo) zur Wirksamkeit dieser Medikamente in der Behandlung des chronischen Schmerzens. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur analgetischen Wirkung der selektiven Inhibitoren der Wiederaufnahme von Serotonin sind different. Es scheint, dass Trazodon (Inhibitor der Wiederaufnahme von Serotonin und Antagonist der postsynaptischen serotoninergischen Rezeptoren) nicht wirksam bei der Behandlung des chronischen Schmerzens ist. Es gibt keine Studien zum antidepressiven noradrenergischen Arzneimittel – Reboxetin, die mit Placebo kontrolliert wurden. Bupropion (Inhibitor der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin) scheint bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzens wirksam zu sein. Wenflaxin (Inhibitor der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin) schien bei der Behandlung unterschiedlicher Schmerzenssyndrome wirksam zu sein und Duloxetine verringert die Intensität sowohl der affektiven Symptome als auch der Schmerzsymptome der Depression. Zur vollen Beurteilung der Wirksamkeit neuer antidepressiver Arzneimittel bei der Behandlung des chronischen Schmerzens sind weitere randomisierte Studien notwendig.

## L'efficacité des médicaments antidépresseurs dans la thérapie de la douleur chronique – revue des recherches

### Résumé

Les médicaments antidépresseurs sont appliqués souvent dans la thérapie de la douleur chronique. L'effet analgésique des tricycliques est bien connu pourtant leur application cause plusieurs effets défavorables. Les nouveaux antidépresseurs ont moins d'effets défavorables que les anciens et ils ont la même efficacité. Cet article donne la revue des recherches (contrôlées avec l'effet de placebo) parlant de l'efficacité de ces médicaments dans la thérapie de la douleur chronique. Les recherches analysant l'effet analgésique des inhibiteurs sélectifs du ressaisissement de la sérotonine (SSRI) sont divergentes. Il semble que le trazodone (inhibiteur sélectif du ressaisissement de la sérotonine et l'antagoniste des récepteurs postsynaptiques sérotoninergiques) n'est pas effectif dans la thérapie de la douleur chronique. Il n'y a pas de recherches contrôlées

avec l'effet de placebo concernant la mirtazapine (antidépresseur noradrénergique et spécifique sérotoninergique – NaSSA) et la reboxétine (inhibiteur du ressaisissement de noradrénaline – NaRI). Le bupropion (inhibiteur du ressaisissement de noradrénaline et de dopamine) semble être effectif dans la thérapie de la douleur neuropathique. La venlafaxine (inhibiteur sélectif du ressaisissement de sérotonine et de noradrénaline (SNRI)) est effective dans la thérapie de divers syndromes de la douleur, la duloxétine (aussi SNRI) diminue l'intensité des symptômes affectifs et de la douleur dans la dépression. Pour bien estimer l'efficacité des nouveaux antidépresseurs dans la thérapie de la douleur chronique il faut continuer ces recherches randomisées.

### Piśmiennictwo

1. Paoli F, Darcourt G, Corsa P. *Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux*. Rev. Neurol. 1960; 2: 503–504.
2. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff H, Rosomoff RS. *Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain?* Rev. Clin. J. Pain 1997; 13: 116–137.
3. Magni G. *On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion*. Pain 1987; 31: 1–21.
4. Romano JM, Tuner JA. *Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship?* Psychol. Bull. 1985; 97:18–34.
5. France RD. *Psychiatric aspects of pain*. Clin. J. Pain 1989; 5(supl.2): 35–42.
6. Pużyński S. *Neurobiologia chorób afektywnych*. CML-Psychiatria 2001; 3: 53–61.
7. Lynch ME. *Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials*. J. Psych. Neurosc. 2001; 26: 30–36.
8. Sindrup SH, Jensen TS. *Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action*. Pain 1999; 83: 389–400.
9. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. *Depression and pain comorbidity*. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2433–2445.
10. Sindrup SH. *Antidepressants as analgesics*. Anesth. Biol. Found. 1997; 2B: 987–997.
11. Reisby N, Gram LF, Bech P, Nagy A, Petersen GO, Ortmann J. *Imipramine: clinical effect and pharmacokinetic variability*. Psychoramacol. 1977; 54: 263–272.
12. 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.
13. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. *Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double blind trial*. Headache 1999; 39: 716–719.
14. Adly C, Straumanis J, Chesson A. *Fluoxetine prophylaxis of migraine*. Headache 1992; 32: 101–104.
15. Saper JR, Silerstein SD, Lake AE, Winters ME. *Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine*. Headache 1994; 34: 497–502.
16. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. *A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia*. Scand. J. Rheumatol. 1994; 23: 255–259.
17. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. *A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia*. Arthritis Rheum. 1986; 39: 1852–1859.
18. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. *A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia*. Am. J. Med. 2002; 15: 191–197.
19. Max BM, 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.
20. Rani PU, Naidu MUR, Prasad VBN, Rao TRK, Shobha JC. *An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions*. Anesth. Analg. 1996; 83: 371–375.

21. Schreiber S, Vinokur S, Shavelzon V, Pick CG, Zahavi E, Shir Y. *A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain*. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sc.* 2001; 38: 88–94.
22. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. *The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms*. *Pain* 1990; 42: 135–144.
23. Dickens C, Jayson M, Sutton C, Creed F. *The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in suffers of chronic low back pain*. *Psychosom.* 2000; 41: 490–499.
24. Foster CA, Bafaloukos J. *Paroxetine in the treatment of chronic daily headache*. *Headache* 1994; 34: 587–589.
25. Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. *Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin*. *Am. Heart. J.* 2000; 140: 367–372.
26. Engel CC Jr, Walker EA, Engel AL, 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.
27. Sosin D. *Clinical efficacy of fluoxetine vs. sertraline in a headache clinical population*. *Headache* 1993; 33: 284.
28. Turkington D, Grant JB, Ferrier IN, Rao NS, Linsley KR, Young AH. *A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 778–781.
29. Bank J. *A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis*. *Headache* 1994; 34: 476–478.
30. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. *The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 547–552.
31. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samosoe B. *A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia*. *Pain* 1995; 61: 445–449.
32. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. *Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Eur. J. Pain* 2000; 4: 27–35.
33. Bendsten L, Jensen R, Olesen J. *A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61: 285–290.
34. Sánchez C. *Effect of the SSRI, escitalopram, and mixed 5-HT and NA reuptake inhibitors in an animal model of pain*. *J. ECPN* 2003; 13 (supl. 4): 211.
35. Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S. *A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine*. *Headache* 1993; 33: 36–39.
36. Davidoff G, Guarracini M, Roth E, Sliwa J, Yarkony G. *Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Pain* 1987; 29: 151–161.
37. Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownelee-Duffeck M, Elliot TR. *Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis*. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 1632–1638.
38. Goodkin K, Gullion CM, Agras WS. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 10: 269–278.
39. Tammiala-Salonen T, Forssell H. *Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled double-blind study*. *J. Orofac. Pain* 1999; 13: 83–88.
40. Goodnick PJ, Breakstone K, Kumar A, Freund B, DeVane CL. *Nefazodone in diabetic neuropathy: response and biology*. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 599–600.
41. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. *Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain*. *Neurol.* 2001; 57: 1583–1588.

42. Martin-Araguz A, Bustamante-Martinez C, de Pedro-Pi Joan JM. *Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline*. Rev. Neurol. 2003; 37: 101–105.
43. 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*. Brit. J. Rheumatol. 1998; 37: 1279–1286.
44. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. *Treatment of pain syndromes with venlafaxine*. Pharmacother. 2004; 24: 621–629.
45. Kunz N, Goli V, Entsuah A, Rudolph R. *Effect of venlafaxine extended release on diabetic neuropathic pain*. Presented as a poster at the annual meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May, 2000.
46. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. *Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: randomized, controlled trial*. Neurol. 2003; 60: 1284–1289.
47. Grothe D, Kunz N, Entsuah R. *Evaluation of venlafaxine treatment for chronic pain*. Presented as a poster at the European College of Neuropsychopharmacology, Prague, September, 2003.
48. Forsell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. *Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial*. J. Orofac. Pain 2004; 18: 131–137.
49. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. *Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer*. Eur. J. Pain 2002; 6: 17–24.
50. Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD. *Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome*. J. Pain Symp. Manag. 2004; 27: 133–138.
51. Toyofuku A. *Efficacy of milnacipran for glossodynia patients*. Int. J. Psychiatr. Clin. Pract. 2003; 7: 23–24.
52. Kranzler J. *Treatment of fibromyalgia-related pain is distinct from treatment of mood*. Biotech. Week 2004; 1: 185–186.
53. Greco T, Eckert G, Kroenke K. *The outcome of physical symptoms with treatment of depression*. J. Gen. Intern. Med. 2004; 19: 813–818.
54. 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.
55. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 225–231.
56. Fava M, Mallinckrodt C, Detke M, Watkin J, 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.

Otrzymano: 2.08.2004

Zrecenzowano: 4.10.2004

Przyjęto do druku: 21.10.2004

Adres: Adam Miller  
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej