

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Karolina Gattner

**Wpływ escitalopramu, nortryptyliny i wenlafaksyny  
na objawy bólowe w depresji**

Promotor dr hab. Jan Jaracz, prof. nadzw. UM

Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu

Poznań 2014

*Serdeczne podziękowania  
kieruję do Pana Prof. dr. hab. Jana Jaracza  
za cenne uwagi merytoryczne,  
poświęcony czas oraz okazaną życzliwość.*

## SPIS TREŚCI:

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

<b>1. WSTĘP.....</b>	8
<b>1.1. Wprowadzenie.....</b>	8
<b>1.2. Rys historyczny.....</b>	8
<b>1.3. Epidemiologia.....</b>	10
1.3.1. Epidemiologia bólu.....	10
1.3.2. Epidemiologia depresji.....	10
1.3.3. Zależność między bólem a depresją.....	11
1.3.3.1. Ból w depresji.....	11
1.3.3.2. Depresja w zespołach bólowych.....	14
<b>1.4. Patofizjologia bólu.....</b>	15
1.4.1. Transdukcja.....	15
1.4.2. Przewodzenie.....	17
1.4.3. Percepcja.....	17
1.4.4. Modulacja.....	18
<b>1.5. Wspólne mechanizmy neuroprzekaźnikowe depresji i bólu.....</b>	20
1.5.1. Koncepcja monoaminergiczna depresji.....	20
1.5.2. Mechanizmy neuroprzekaźnikowe depresji i bólu.....	21
1.5.3. Koncepcja tachykininowa.....	22
<b>1.6. Wspólne podłoże neuroanatomiczne depresji i bólu.....</b>	23
1.6.1. Kora wyspy.....	24
1.6.2. Kora przedczołowa.....	24
1.6.3. Kora przedniej części zakrętu obręczy.....	25
1.6.4. Ciało migdałowe.....	25
1.6.5. Hipokamp.....	26
<b>1.7. Wspólne cechy neurochemiczne depresji i bólu.....</b>	27
1.7.1. Układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza.....	27
1.7.2. Cytokiny.....	27
1.7.3. Czynniki neurotrofowe.....	28

<b>1.8. Przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych</b> .....	28
1.8.1. Mechanizm działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych.....	30
1.8.2. Badania przedkliniczne.....	34
1.8.3. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne .....	35
1.8.3.1. Nortryptylina.....	35
1.8.4. Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.....	36
1.8.4.1. Escitalopram.....	37
1.8.5. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny .....	38
1.8.5.1. Wenlafaksyna.....	39
<b>1.9. Metody badania bólu</b> .....	42
<b>2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY</b> .....	45
<b>2.1. Hipotezy badawcze</b> .....	46
<b>3. MATERIAŁ I METODA</b> .....	47
<b>3.1. Osoby badane</b> .....	47
3.1.1. Kryteria włączenia.....	48
3.1.2. Kryteria wyłączenia.....	48
<b>3.2. Ocena psychometryczna nasilenia depresji i bólu</b> .....	48
<b>3.3. Sposób przeprowadzenia badania</b> .....	49
<b>3.4. Leczenie farmakologiczne</b> .....	49
<b>3.5. Ocena skuteczności leczenia</b> .....	50
<b>3.6. Analiza statystyczna</b> .....	51
<b>4. WYNIKI BADAŃ</b> .....	52
4.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy.....	52
4.2. Ocena objawów bólowych w dniu rozpoczęcia badania.....	55
4.3. Ocena wpływu czynników demograficznych i klinicznych na nasilenie bólu... ..	64
4.4. Ocena nasilenia depresji.....	67
4.5. Ocena wpływu leczenia na nasilenie bólu .....	72
4.6. Ocena wpływu objawów bólowych na leczenie depresji.....	74
<b>5. OMÓWIENIE</b> .....	79
5.1. Porównanie wpływu badanych leków na nasilenie objawów depresji.....	79
5.2. Porównanie wpływu badanych leków na nasilenie objawów bólowych.....	84
5.3. Ocena zależności między występowaniem objawów bólowych a efektem terapeutycznym badanych leków.....	87

<b>5.4. Ograniczenia badania</b> .....	91
<b>5.5. Podsumowanie</b> .....	92
<b>6. WNIOSKI</b> .....	93
<b>7. STRESZCZENIE</b> .....	94
<b>8. SUMMARY</b> .....	96
<b>9. PIŚMIENNICTWO</b> .....	98
<b>10. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	126
<b>10.1. Zgoda Komisji Bioetycznej</b> .....	126
<b>10.2. Formularz zgody na udział w badaniu</b> .....	127
<b>10.3. Skala depresji Becka (BDI)</b> .....	128
<b>10.4. Skala depresji Hamiltona (HAM-D)</b> .....	133
<b>10.5. Skala depresji Montgomery-Åsberg (MADRS)</b> .....	137
<b>10.6. Kwestionariusz dla pacjenta oraz skala VAS</b> .....	140

## Wykaz skrótów stosowanych w pracy

- ACC – kora przednia zakrętu obręczy (ang. anterior cingulate cortex)
- ACT –  $\alpha$  chymotrypsyna (ang.  $\alpha$  – chymotrypsin)
- ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone)
- BDNF – mózgowo pochodny czynnik neurotrofowy (ang. brain derived neurotrophic factor)
- CGRP – białko związane z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene – related peptide)
- CRF – czynnik uwalniający kortykotropinę (ang. corticotropin releasing factor)  
kortykoliberyna
- CRP – białko C – reaktywne (ang. C – reactive protein)
- DA – dopamina
- DAT – transporter dopaminy (ang. dopamine transporter)
- DLF – pęczek grzbietowo-boczny (ang. dorsolateral funiculus)
- DNRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny  
(ang. selective dopamine-norepinephrine reuptake inhibitor)
- DRG – zwój korzenia grzbietowego (ang. dorsal root ganglion)
- DRN – jądro grzbietowe szwu (ang. dorsal raphe nucleus)
- FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
- fMRI – funkcjonalny rezonans magnetyczny (ang. functional magnetic resonance imaging)
- GABA – kwas gamma – aminomasłowy (ang.  $\gamma$  – aminobutyric acid)
- 5HT – serotonina
- IASP – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Bólem (ang. International Association for Study of Pain)
- LC – miejsce sinawe (ang. locus coeruleus)
- LHPA – oś układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza (ang. limbic – hypothalamic – pituitary – adrenal axis)
- LPD – leki przeciwdepresyjne
- NA – noradrenalina

NARI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang. noradrenaline reuptake inhibitors)

NASSA – selektywni agoniści noradrenaliny i serotoniny (ang. noradrenergic and specific serotonergic antidepressants)

NAT – transporter noradrenaliny (ang. noradrenaline transporter)

NGF – czynnik wzrostu nerwów (ang. nerve growth factor)

NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy (ang. N-Methyl-D-aspartic acid)

PAG – istota szara okołowodociągową (ang. periaqueductal grey)

PET – pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

PFC – kora przedczołowa (ang. prefrontal cortex)

RIMA – selektywne odwracalne inhibitory MAO typu A (ang. reuptake inhibitors of monoaminooxidase)

RT – rogi tylne rdzenia kręgowego

RVM – brzuszno dogłowy rdzeń przedłużony (ang. rostral ventromedial medulla)

SERT – transporter serotoniny (ang. serotonin transporter)

SNRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors)

SP – substancja P (ang. substance P)

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. single photon emission computed tomography)

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors)

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

TNF – czynnik martwicy guza (ang. tumor necrosis factor)

VTA – nakrywka brzuszna (ang. ventral tegmental area)

VAS – skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale)

# **1. Wstęp**

## **1.1. Wprowadzenie**

Depresja i ból należą do często współwystępujących stanów chorobowych. Według definicji Międzynarodowej Organizacji Badań nad Bólem (IASP – ang. International Association for Study of Pain) ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i przeżyciem emocjonalnym, związanym z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, bądź też opisywanym w kontekście takiego uszkodzenia. Na jego odczuwanie wpływają zarówno nastrój chorego jak i znaczenie, które nadaje bólowi. Nawet wówczas, gdy pacjent akceptuje i rozumie swoją postępującą chorobę, ból odbierany jest negatywnie i zawsze wiąże się z cierpieniem psychicznym. Skutkiem przewlekłego bólu mogą być zaburzenia emocjonalne. Często ból przewlekły powoduje obniżenie nastroju i może prowadzić do stanów depresyjnych. Ponadto występujące w przebiegu bólu obniżenie nastroju może być czynnikiem modyfikującym wrażliwość na ból poprzez obniżenie progu bólowego. Z drugiej strony zaburzenia psychiczne mogą stanowić pierwotną przyczynę odczuwanego bólu, czego przykładem jest depresja. Związek przewlekłych stanów bólowych z mechanizmami patogenetycznymi licznych zaburzeń psychicznych został w ostatnich latach dobrze udokumentowany. Wskazują na to między innymi wyniki badań leków przeciwdepresyjnych, które okazały się skuteczne w zmniejszeniu nasilenia bólu w różnych przewlekłych zespołach bólowych.

## **1.2. Rys historyczny**

Ból jest doznaniem, które towarzyszy człowiekowi od narodzin, z jednej strony jest zjawiskiem powszechnym, z drugiej przeżyciem indywidualnym o czym decydują towarzyszące mu emocje. Zygmunt Freud, jako pierwszy, zwrócił uwagę na rolę interakcji między czynnikami fizycznymi i psychicznymi w stanach chorobowych i w tym kontekście ujmował także ból. W teorii psychoanalitycznej podkreślał rolę wszystkich doświadczeń bólu z okresu dzieciństwa powiązanych z nieakceptowanymi i stłumionymi uczuciami przygnębienia i bezradności, które później mają wpływ na indywidualny sposób przeżywania bólu.



Okres II wojny światowej, a szczególnie bezpośrednio po niej, stanowił przełomowy czas dla rozwoju nauki o bólu, którą traktowano już jako osobną dziedzinę medycyny z pogranicza anestezjologii, neurologii, psychologii, rehabilitacji, ortopedii, radiologii, psychiatrii, neurochirurgii i reumatologii. Promotorem interdyscyplinarnego podejścia do leczenia bólu był Jan Bonica (Seattle, USA), który w 1953 roku opublikował podręcznik zatytułowany „The Management of Pain” („Postępowanie w bólu”), a w 1960 roku zapoczątkował działalność Kliniki Leczenia Bólu. W 1974 roku Bonica był inicjatorem i założycielem Międzynarodowej Organizacji Badań nad Bólem (IASP), której polski oddział powstał w 1990 roku.

Badania zależności pomiędzy psychologicznymi a fizjologicznymi czynnikami w procesie powstawania bólu zapoczątkowali w połowie lat 60-tych, Melzack i Wall, autorzy przełomowej teorii „bramki kontrolnej” (Melzack i Wall, 1965), zastępując tym samym jednowymiarowy model bólu, zakładający że impuls nocyceptywny dociera do mózgu, będąc jedynie pasywnie transmitowany wzdłuż kanałów sensorycznych. W teorii „bramki kontrolnej” Melzack i Wall podjęli próbę wyjaśnienia wpływu czynników psychologicznych takich jak depresja czy lęk oraz wpływu czynników społecznych, jak ekspozycja na stres, na ostateczną percepcję bólu. Teoria „bramki kontrolnej” zakładała istnienie trzech wymiarów bólu: czuciowo – fizjologicznego, motywacyjno – afektywnego i poznawczo – oceniającego. Wszystkie te wymiary wchodziły w interakcje z czynnikami pochodzącymi ze środowiska, a choroby psychiczne w tym depresja modulując czynnik emocjonalny istotnie wpływają na przeżywanie bólu. Niekiedy też depresja może być jedyną przyczyną jego powstawania (Melzack i Casey, 2012). Teoria bramki kontrolnej tłumaczy obniżenie progu wrażliwości bólowej związane z osłabieniem hamowania komórek rogów tylnych rdzenia za pośrednictwem zstępujących projekcji serotoninergetycznych (z jąder szwu) i noradrenergicznych (z miejsca sinawego).

W 1999 roku Melzack rozwijając teorię bramki kontrolnej zaproponował teoretyczny model bólu, tzw. „neuromatrix” (Melzack, 1999). W modelu tym zakłada, że mózg posiada własną strukturę „macierzy neuronalnej” (ang. neuromatrix), czyli genetycznie zaprogramowaną sieć neuronalną, w której dotychczasowe psychologiczne przeżycia, włączając w nie ból, zapisane są na wzór „neuro-podpisu” (ang. neurosignature). Teoria ta utrzymuje, że „macierz neuronalna” działa poprzez równoległe przeprowadzane procesy: somatosensoryczny (wymiar czuciowy), limbiczny (wymiar afektywny), wzgórzowo korowy (wymiar oceniający) integrując dopływ wielorakich bodźców tak, aby powstał wzorzec wyjściowy wywołujący ból. Jednocześnie zarówno procesy uczenia się jak i nowe

doświadczenia mogą modulować zaprogramowaną genetycznie „macierz neuronalną” oraz dotychczas ukształtowane wzorce „neuro-podpisu”. Zaproponowany przez Melzacka biopsychologiczny model bólu stał się punktem wyjściowym do dalszych badań.

Pomimo, że objawy bólowe i ich związek z patofizjologią depresji są przedmiotem licznych badań, zwłaszcza od lat 90-tych, nie zostały one ujęte w międzynarodowych systemach diagnostycznych jako objaw depresji. W klasyfikacji DSM IV, na wszystkie wymienione kryteria diagnostyczne, osiem dotyczy symptomów psychologicznych i wegetatywnych, a ostatni objawów somatycznych, jak zmęczenie i spadek energii. Niektórzy autorzy uważają, że jest to wynik niedoceniań roli zstępujących projekcji noradrenergicznych i serotonergicznych w patofizjologii bólu w depresji. W efekcie czego nie traktuje się ustąpienia dolegliwości bólowych, jako obligatoryjnych do uzyskania przez pacjenta pełnej remisji objawów depresyjnych. Podobne podejście charakteryzuje klasyfikację ICD-10.

### **1.3. Epidemiologia**

#### **1.3.1. Epidemiologia bólu**

Rozpowszechnienie bólu przewlekłego jest duże. Według badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w krajach europejskich i w Izraelu szacuje się, że ból występuje u 19% populacji (zakres 10-30%) (Shipton, 1999). W Stanach Zjednoczonych około 50 mln osób cierpi z powodu bólu przewlekłego, z czego blisko u połowy jest on przyczyną niesprawności fizycznej (Nicholson i Passik, 2007). Częstość bólu narasta wraz ze starzeniem się i w populacji po 65 roku życia dotyczy już 80%, a po 80 roku życia sięga nawet 100% osób. Pomimo znacznego postępu w tej dziedzinie medycyny szacuje się, że aż 40% leczonych wykazuje niezadowolenie z terapii analgetycznej (Cesaro i Ollat, 1997). W Polsce każdego roku 34 miliony osób cierpi z powodu bólu, z tego u 7 milionów występuje ból przewlekły, u 43% – bóle kręgosłupa, a 30% – bóle reumatyczne (Hilgier, 2001).

#### **1.3.2. Epidemiologia depresji**

Szacuje się, że aktualnie na depresję choruje 340 milionów ludzi na całym świecie (Greden, 2003). Ryzyko zachorowania na depresję rozpoznawaną na podstawie kryteriów DSM IV w ciągu całego życia wynosi 16-18%. Kobiety chorują na depresję 2 razy częściej

niż mężczyźni. U osób z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych ryzyko zachorowania na depresję wzrasta o 1,5-3 razy (Kessler i wsp., 2003).

Na podstawie danych WHO wiadomo, że depresja nawracająca stanowić będzie drugą po chorobach sercowo-naczyniowych przyczynę niesprawności w krajach rozwiniętych ekonomicznie w 2020 (Murray i Lopez, 1997). Depresja jest najbardziej rozpowszechnioną ze wszystkich chorób psychicznych.

### **1.3.3. Zależność między bólem a depresją**

Depresja jest chorobą psychiczną, w której występują objawy emocjonalne (obniżony nastrój, anhedonia, lęk), poznawcze (zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci) i somatyczne (zaburzenia snu, apetytu oraz dolegliwości bólowe). Częstość występowania objawów somatycznych w populacji pacjentów z rozpoznaną depresją szacuje się na 30-54% (Lee i wsp., 2009; Brecht i wsp., 2007). Można zatem powiedzieć, że zjawisko współwystępowania depresji i objawów fizykalnych, w tym także bólu jest szeroko rozpowszechnione. Jednocześnie, jak wynika z innych badań, aż 50% pacjentów z depresją zgłaszających dolegliwości somatyczne podczas wizyty u lekarza pierwszego kontaktu nie zostaje właściwie zdiagnozowanych (Kessler i wsp., 2003). Pacjenci z depresją stosunkowo często (69%) skarżą się wyłącznie na dolegliwości somatyczne podczas badania przez lekarza pierwszego kontaktu (Simon i wsp., 1999). Koszty leczenia w tej grupie przewyższają znacznie koszt leczenia pacjentów z depresją bez dolegliwości fizycznych, co wynika między innymi z większej (średnio o 20%) częstości wizyt w gabinetach lekarskich (Bao i wsp., 2003).

Zależność między bólem a depresją jest dwukierunkowa. Nasilenie objawów bólowych okazało się istotnym czynnikiem predykcyjnym nasilenia ciężkości depresji. Jednocześnie zaobserwowano, iż wraz z narastaniem depresji zwiększa się natężenie odczuwanego bólu (Kroenke i wsp., 2011). Badania epidemiologiczne wykazały, że depresja występuje u 52% pacjentów leczonych z powodu przewlekłych dolegliwości bólowych, podczas gdy skargi na ból zgłasza 65% chorych na depresję (Bair i wsp., 2003).

#### **1.3.3.1. Ból w depresji**

Wśród objawów fizycznych w depresji często występują dolegliwości bólowe, u podłoża, których nie leżą żadne choroby somatyczne (Katon i wsp., 2001). Co więcej, ból może wyprzedzać w czasie inne objawy typowe dla depresji, dlatego niektórzy badacze

uważają, że można go traktować jako wczesny wskaźnik epizodu depresji (Brannan i wsp., 2005). Ból towarzyszący depresji często przechodzi w przewlekły (Gureje i wsp., 1998).

Wyniki przedstawionych do tej pory badań potwierdzają słuszność hipotezy o znacznej częstości współwystępowania bólu i zaburzeń depresyjnych (Husain i wsp., 2007; Muñoz i wsp., 2005; Bair i wsp., 2004; Ohayon i Schatzberg, 2003). W podstawowej opiece zdrowotnej blisko 70% pacjentów z depresją zgłasza bóle, co najmniej umiarkowanego stopnia, podczas gdy w populacji bez depresji jedynie 38,6% (Gameroff i Olfson, 2006). Ocenia się, że w grupie pacjentów objętych opieką psychiatryczną, współwystępowanie depresji i objawów bólowych jest jeszcze większe i może sięgać nawet 100% (15-100%) (Bair i wsp., 2003). W badaniu STAR\*D, 80% badanych z rozpoznaną depresją zgłaszało skargi na objawy bólowe (Husain i wsp., 2007).

W przeprowadzonym w Hiszpanii kohortowym badaniu poprzecznym, którym objęto 3566 pacjentów z depresją, częstość występowania bólu oceniono na 59,1% przy czym ból częściej występował u kobiet niż u mężczyzn (63,8% vs 47,5%). Zarówno wiek jak i natężenie depresji okazały się istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia objawów bólowych. Oszacowano, że każdy dodatkowy rok i każdy dodatkowy punkt w skali HAM-D zwiększały ryzyko wystąpienia bólu o 2% i 8%. Najczęściej występowały bóle pleców (80,5%). Ponadto w badaniu potwierdzono związek współwystępowania bólu z dłuższym czasem trwania epizodów depresji oraz większe ryzyko wystąpienia bólu przy obecności takich objawów depresji jak: zaburzenia snu, utrata energii lub obniżony nastrój. Autorzy badania stwierdzili, że zgromadzone dane wskazują na fakt, iż depresja wywiera istotny wpływ na percepcje bólu, niezależnie od istnienia bodźców nocyceptywnych (Agüera-Ortiz i wsp., 2011).

Demyttenaere i wsp. (2010) przeprowadzili badanie prospektywne, którym objęto 3468 chorych na depresję. W tej grupie 3308 osób zgłaszało dolegliwości bólowe (95%), a u 56,3% za pomocą skali VAS stwierdzono ból o umiarkowanym, lub znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia. Po 6 miesiącach stosowania leku przeciwdepresyjnego objawy bólowe o wyjściowym natężeniu zgłaszało jeszcze 32,5% badanych.

W badaniu obejmującym 18980 osób w wieku od 15 do 100 lat, objawy epizodu depresyjnego stwierdzono u 4% badanej populacji i w tej grupie u 43,4% występował, co najmniej jeden rodzaj bólu. W tym badaniu także obecność przewlekłego bólu wiązała się z częstszym występowaniem i większym nasileniem takich objawów depresji, jak uczucie zmęczenia, bezsenność, a ponadto częściej stwierdzano przyrost masy ciała, oraz zahamowanie psychoruchowe (Ohayon i Schatzberg, 2003). W populacji osób w podeszłym wieku chorujących na depresję dolegliwości bólowe występują częściej (72%)

niż w dobranej pod względem wieku grupie kontrolnej osób zdrowych (34%) (Magni i wsp., 1985).

Problem bólu w przebiegu zaburzeń depresyjnych najczęściej dotyczy głowy, pleców, mięśni i stawów. Aż 40% pacjentów z rozpoznaną depresją zgłasza przynajmniej jeden objaw bólowy jak: ból głowy, bóle pleców, stawów, kończyn, ból w jamie brzusznej, często występują też bóle w klatce piersiowej (Ohayon i Schatzberg, 2003; Kroenke i wsp., 1994; Mathew i wsp., 1981;). Kobiety częściej skarżą się na bóle głowy i w klatce piersiowej, mężczyźni na bóle mięśni (Corruble i Guelfi, 2000). Przebyte epizody depresji w wywiadzie stanowią czynnik ryzyka późniejszych bólów pleców, karku i barków lub ogólnych bólów mięśniowo-szkieletowych (Leino i Magni, 1993).

Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań nad wpływem objawów bólowych na przebieg i rokowanie depresji są sprzeczne. W jednym z badań pacjenci z depresją i towarzyszącym bólem dolnego odcinka kręgosłupa reagowali tak samo na leczenie przeciwdepresyjne jak ci, u których nie występowały objawy bólowe (Elkin i wsp., 1989). Natomiast Von Korff i wsp. wykazali, że obecność jednego z pięciu objawów (ból brzucha, głowy, pleców, w klatce piersiowej, bóle twarzy) jest związana z większym nasileniem symptomów depresji (Von Korff i wsp., 1988) oraz, że większa liczba objawów bólowych i większa częstość ich występowania stanowią czynniki predykcyjne cięższego przebiegu depresji (Von Korff i Simon, 1996). Większe nasilenie objawów bólowych przed włączeniem do badania było związane z gorszymi wynikami leczenia i cięższym przebiegiem depresji (Von Korff i wsp., 1992).

Współwystępowanie depresji i bólu potencjalizuje wzajemnie objawy obu chorób, co znajduje odzwierciedlenie w dłuższym utrzymywaniu się symptomów choroby oraz gorszych wynikach leczenia. Aby zoptymalizować terapię należałoby leczyć zarówno depresję jak i objawy bólowe. Krytycznym momentem leczenia epizodu depresji jest osiągnięcie remisji. Pacjenci z objawami rezydualnymi, dotyczy to również objawów somatycznych, są bardziej podatni na nawrót choroby (Keller, 2003). Podczas gdy, stanowcze intensywne leczenie objawów bólowych zwiększa szanse uzyskania remisji, a także poprawy innych (emocjonalnych) objawów depresji (Arnold i wsp., 2008). Obecność bólu związana jest z wydłużeniem epizodu depresji oraz z jego cięższym przebiegiem (Karp i wsp., 2005). Pacjenci z dolegliwościami bólowymi i depresją często uzależnieni są od leków przeciwbólowych, większa w tej grupie jest też zapadalność na choroby somatyczne jak: cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia (Shi i wsp., 2012). Ponadto większe nasilenie bólu

okazuje się ważnym czynnikiem predykcyjnym nawrotu depresji po zakończeniu leczenia (Fava i wsp., 2009).

### **1.3.3.2. Depresja w zespołach bólowych**

Depresja często współwystępuje z chorobami somatycznymi. Z obserwacji klinicznych wynika, że pacjenci z przewlekłym bólem często cierpią także z powodu negatywnych emocji towarzyszących bólowi. Emocje te, niekiedy występują w takim natężeniu, że spełniają kryteria zaburzeń lękowych czy depresji (Von Korff i Simon, 1996; Gallagher i wsp., 1995). Na podstawie badania populacyjnego wykazano, że pacjenci z bólem przewlekłym, trwającym dłużej niż 3 miesiące i nie ustępującym pomimo wygojenia tkanek, częściej spełniają kryteria depresji niż pacjenci bez takiego bólu (Magni i wsp., 1993). Ryzyko wystąpienia depresji jest proporcjonalne do nasilenia bólu, częstości nawrotów i liczby objawów bólowych. Badania międzynarodowe wykazały, że pacjenci z bólem trwającym dłużej niż 6 miesięcy zapadali cztery razy częściej na depresję, w porównaniu z grupą pacjentów nie zgłaszających dolegliwości bólowych (Gureje i wsp., 1998). W badaniach, którymi objęto 118533 mieszkańców Kanady depresję rozpoznano u 6% badanych (bez dolegliwości bólowych) oraz u 20% osób z bólami dolnego odcinka kręgosłupa. Ryzyko wystąpienia depresji było tym większe, im większe było nasilenie bólu (Currie i Wang, 2004). Objawy depresji rozpoznano u 57% chorujących na migrenę oraz 51% leczonych z powodu przewlekłego napięciowego bólu głowy. Zarówno migrena jak i napięciowe bóle głowy występują częściej u kobiet (Juang i wsp., 2000).

Zależność między depresją a migreną jest dwukierunkowa. Depresja występuje trzykrotnie częściej u osób chorujących na migrenę, ryzyko wystąpienia migreny jest trzykrotnie większe po przebyciu pierwszego epizodu depresji (Breslau i wsp., 2003). Innym schorzeniem, w którym współwystępowanie bólu i zaburzeń nastroju jest stosunkowo częstym zjawiskiem, jest fibromialgia. Charakterystyczne dla obrazu klinicznego fibromialgii (choroby reumatologicznej o niewyjaśnionej etiologii), są liczne objawy bólowe ze strony mięśni oraz układu kostnego (Clauw, 2007). 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 (Epstein i wsp., 1999).

Bair i wsp. na podstawie przeglądu literatury ocenili częstość występowania epizodu dużej depresji w grupie pacjentów leczonych w specjalistycznych ośrodkach leczenia bólu na 52%, 56% w klinikach ortopedii i reumatologii (wyluczając pacjentów z fibromyalgią

i reumatoidalnym zapaleniem stawów), 85% w grupie pacjentów z przewlekłym bólem twarzy (Bair i wsp., 2003).

Depresja występuje 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 (Dickens i wsp., 2002). 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 (Ciaramella i Poli, 2001).

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 ból o większym nasileniu i bardziej przewlekły, miały częstsze zaostrzenia choroby, mniejszą sprawność fizyczną oraz gorzej funkcjonowały społecznie (Bair i wsp., 2003).

## **1.4. Patofizjologia bólu**

Ból ma związek z ludzkim doświadczeniem, jest doznaniem subiektywnym na wysokim poziomie poznawczym. Nocycepcją nazywamy proces powstawania czucia bólu. Obejmuje on następujące etapy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję.

Szlak przewodzenia bólu składa się z kolejnych połączonych ze sobą neuronów, przewodzących informację nocyceptywną od chwili zadziałania bodźca uszkodzającego. Zakończeniem procesu nocycepcji jest subiektywne odczucie bólu, czyli to, co osoba odczuwa jako ból. W procesie przewodzenia informacja bólowa podlega modulacji, w wyniku, czego dochodzi do zwiększenia lub zmniejszenia nasilenia odczuwanego bólu.

### **1.4.1. Transdukcja**

Początkiem procesu nocycepcji jest transdukcja, czyli zamiana energii działającego bodźca uszkodzającego (mechanicznego, termicznego, chemicznego) na impuls elektryczny przewodzony włóknami nerwowymi. Odbywa się w nocyceptorach (zakończeniach włókien A $\delta$  i C), będących wyspecjalizowanymi receptorami, których funkcja polega na zamianie bodźca sensorycznego na aktywność elektryczną poprzez zmianę przepływu jonów

potasowych, wapniowych, sodowych i chlorkowych, prowadzącą do depolaryzacji błony komórkowej.

Ból ostry o ścisłej lokalizacji przewodzą zmielinizowane włókna A $\delta$ , z prędkością 12-30 m/s. Włókna C są niezmielinizowane i przewodzą ból tępy, z prędkością 0.5-12 m/s. Połączone są one w gęstą siatkę i obsługują rozległe pola receptorowe, przez co ból odbierany jest jako rozlany i trudny do lokalizacji.

Na poziomie obwodowym ból powstaje przez bezpośrednią lub pośrednią stymulację lub sensytyzację nocyceptorów przez różne endogenne molekuly (mediatory nocyceptywne) uwolnione z uszkodzonej tkanki, takie jak: jony potasowe, prostaglandyny, leukotrieny, histamina, substancja P (SP – ang. substance P), neurokinina A, bradykinina, a także monoaminy (serotonina i noradrenalina) oraz cytokiny i NO (Basbaum i wsp., 2009). Substancje te, nazywane ogólnie substancjami zapalnymi, które poza tym, że pobudzają receptory i obniżają ich próg pobudliwości bólowej, mają bezpośredni związek z uwalnianiem neurotransmiterów z włókien C, przede wszystkim SP oraz białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP – ang. calcitonin gene-related peptide). To z kolei skutkuje zmianą pobudliwości czuciowych i sympatycznych zakończeń nerwowych, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie ich przepuszczalności oraz stymulację komórek zapalnych do wydzielenia kolejnych mediatorów. W ten sposób na poziomie tkankowym powstaje „dodatnie sprzężenie zwrotne” będące przyczyną pobudzenia nocyceptorów o wysokim progu pobudliwości, prowadząc do obwodowej sensytyzacji, tzw. pierwotnej hiperalgezji (Wordliczek i Dobrogowski, 2007).

Ból może powstawać w wyniku podrażnienia zakończeń receptorowych rozsianych w całym organizmie (z wyjątkiem mózgu, narządów mięsnych i płuc), z których część jest aktywna, a część zostaje aktywowana przedłużającym się bólem. Jest to ból receptorowy, (nocyceptywny), nazywany także „bólem fizjologicznym”, ponieważ powstaje i jest przewodzony w sposób fizjologiczny, podobnie jak inne rodzaje czucia, za pomocą nieuszkodzonego układu czuciowego. W odróżnieniu od niego rozróżniamy ból generowany z uszkodzonego układu nerwowego zarówno w obrębie I neuronu (ból neuropatyczny) jak i w obrębie CUN. Przykładem bólu ośrodkowego jest ból w zespole wzgórzowym w uszkodzeniu III neuronu czy bóle w depresji wynikające z dysregulacji neuroprzekaźników w zstępującym układzie antynocyceptywnym.



### **1.4.2. Przewodzenie**

Przekazywanie sygnału bólowego do ośrodkowego układu nerwowego odbywa się drogami wstępującymi: rdzeniowo – wzgórzową boczną, rdzeniowo – wzgórzową przyśrodkową oraz rdzeniowo – śródmózgowiową i rdzeniowo – siatkową.

Ciała komórkowe wszystkich pierwotnych neuronów aferentnych znajdują się w zwoju korzenia grzbietowego (DRG – ang. dorsal root ganglion), zlokalizowanego wzdłuż kręgosłupa i tworzą I neuron drogi przewodzenia bólu. Impuls z nocyceptora przekazywany jest przez aksony neuronów zwojowych (I neuron) do rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie tworzą synapsę z neuronami rogów tylnych rdzenia kręgowego (II neuron), stamtąd aksony przechodzą na stronę przeciwną i wstępują ku górze w obrębie przeciwstronnego sznura bocznego, jako droga rdzeniowo wzgórzowa boczna. Dalej przebiega ona w bocznej części rdzenia kręgowego, nakrywcę mostu, przez śródmózgowie i kończy się w jądrze brzuszno tylnym wzgórza (III neuron).

W zakresie unerwienia przez nerwy czaszkowe droga czucia bólu przebiega od receptora, przez jądra czuciowe nerwów czaszkowych, stamtąd w pniu mózgu projekcje wstępują do wzgórza razem z drogą rdzeniowo wzgórzowo-boczną.

Neurony wzgórza wysyłają projekcje wstępujące do kory ciemieniowej (zakręt zaśrodkowy) gdzie leżą I i II rzędowe pola somatosensoryczne. Uważa się, że ten szlak przewodzenia bólu odpowiada za przekazywanie informacji dotyczących dokładnej lokalizacji i natężenia bodźca nocyceptywnego. Oprócz tej klasycznej drogi, utworzonej przez szybko przewodzące włókna zmielinizowane (A $\delta$ ), impulsy bólowe są przekazywane dośrodkowo przez sieć włókien typu C (niezmielinizowanych, wolno przewodzących), oplatających sieć istotę szarą rdzenia kręgowego, tworzącą wstępujący układ wielosynaptyczny (MAS – ang. multisynaptic ascending system). Także wzdłuż rogu tylnego (RT) zlokalizowana jest wstępująca sieć połączeń przekazujących dośrodkowo impulsy bólowe do układu siatkowatego pnia mózgu, wzgórza, układu limbicznego i ośrodków korowych. Tą drogę Stahl nazywa szlakiem emocjonalno – motywacyjnym, odpowiedzialnym za przekazywanie komponenty afektywnej wywoływanej przez bodziec nocyceptywny (Stahl, 2002a).

### **1.4.3. Percepcja**

Reprezentacja bólowa kory czuciowej obejmuje pierwszorzędowe (SI) oraz drugorzędowe pola czuciowe (SII). SI zlokalizowany jest w części tylnej zakrętu środkowego i rozciąga się do zakrętu zaśrodkowego. Rozpoznaje głównie intensywność i rodzaj stymulującego bodźca, wywołującego ból, działającego po przeciwległej stronie.

S II znajduje się w górnej części zakrętu bocznego, rozpoznaje obustronną stymulację somatosensoryczną także tą, która nie jest związana z bólem (Chen i wsp., 2008).

Następnie informacje związane z czuciem bólu przekazywane są do tylnej części kory ciemieniowej oraz wyspy i dalej do jąder migdałowatych oraz hipokampa. Struktury mózgowia zaangażowane w nocycepcję są częścią pętli limbicznej, która biegnie pomiędzy zakrętem obręczy, boczną korą oczodołowo-czołową i ciałem migdałowatym, przez prążkowie brzuszne i brzuszną część gałki bladej, powracając przez jądro przyśrodkowo – grzbietowe wzgórza do kory przedruchowej i dodatkowej kory ruchowej. Pętla ta najprawdopodobniej uczestniczy w powstawaniu odpowiedzi ruchowej związanej z emocjami. W percepcji bólu uczestniczy również szlak neuronalny biegnący z rdzenia przedłużonego przez istotę szarą okołowodociągową (PAG – ang. periaqueductal grey) do jąder migdałowatych. Odpowiada on za reakcje emocjonalne (afektywne) towarzyszące odczuwaniu bólu. Szlak neuronalny biegnący z rdzenia przedłużonego do PAG i podwzgórza, związany jest z wywoływaniem reakcji wegetatywnych towarzyszących w odczuwaniu bólu (Price, 2002).

#### **1.4.4. Modulacja**

Modulacja czucia bólu zachodzi zarówno na poziomie obwodowym, w RT jak i ośrodkowo. Za kluczową strukturę anatomiczną w procesie hamowania bólu uważa się istotę szarą okołowodociągową (PAG) położoną w śródmózgowiu oraz związaną z nią czynnościowo brzuszno – dogłową część rdzenia przedłużonego (RVM – ang. rostral ventromedial medulla) (Fields, 2000).

Róg tylny rdzenia kręgowego jest ważnym miejscem modulacji nocyceptywnej aktywności neuronalnej. Neuroprzekaźniki biorące bezpośredni udział w procesie modulacji mogą być uwalniane przez pierwotne neurony aferentne, neurony zstępujące i interneurony. Do najlepiej przebadanych neuroprzekaźników uczestniczących w procesie nocycepcji należą: SP (receptor NK1, NK2, NK3), endorfiny (receptory opioidowe  $\mu$ ), NA (receptor  $\alpha_2$  adrenergiczny), 5HT (receptor 5HT1B/D, 5HT3), wazoaktywny peptyd jelitowy (receptor VIPR), somatostatyna (receptor SR), białko związane z genem kalcytoniny (CGRP – ang. calcitonin gene – related peptide) (receptor CGRP-R), kwas gamma – aminomasłowy (GABA – ang.  $\gamma$  – aminobutyric acid) (receptory GABA – A, GABA – B), glutaminian (receptory AMPA-R, NMDA-R), tlenek azotu (NO), cholecystokinina (receptory CCK A, CCK B) oraz glicyna i jej receptor (NMDA-R) (Fields i wsp., 1991).

Przekazywana do RT (II neuron drogi przewodzenia bólu) informacja nocycyptywna powoduje uwolnienie do przestrzeni synaptycznej neurotransmiterów związanych bezpośrednio z dalszym przekazywaniem bólu. Za najważniejsze na tym etapie przewodzenia bólu uważa się aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy i asparaginowy), SP oraz neurokininę A. Uwalnianie tych przekazywaczy do przestrzeni synaptycznej regulowane jest za pośrednictwem receptorów presynaptycznych: receptorów opioidowych  $\mu$  i  $\delta$ , receptorów  $\alpha_2$ , GABA B oraz receptorów serotoninerdycznych 5 HT2 i 5 HT3. Wszystkie wymienione receptory mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu dla leków przeciwbólowych: baklofenu (rec. GABA B), morfiny i fenantylu (rec.  $\mu$ ), metadonu (rec.  $\delta$ ), ketanseryny (rec. 5HT2), ondansetronu (rec. 5HT3), klonidyny (rec.  $\alpha_2$ ) (Fields i wsp., 1991).

Postsynaptycznie, najważniejszą rolę w przekazywaniu impulsu nocycyptywnego w RT pełni receptor kwas N-metylo-D-asparaginowego (NMDA – ang. N-Methyl-D-aspartic acid) dla glutaminianu i NK1 dla SP. Leki wpływające na receptory postsynaptyczne wykazują działanie przeciwbólowe: ketamina (rec. NMDA), midazolam (GABA A), baklofen, klonidyna, morfina i metadon (Fields i wsp., 1991).

Istota szara okołowodociągowa (PAG) jest miejscem modulacji nocycyptywnej, gdzie poznawczy i emocjonalny aspekt bólu ze wzgórza i kory przedniej zakrętu obręczy zostaje scalony z odpowiednią reakcją wegetatywną towarzyszącą bólowi, pochodzącą z podwzgórza (Chapman i wsp. 2008; Tracey i Mantyh, 2007). PAG otrzymuje projekcje wstępujące z drogi rdzeniowo wzgórzowej bocznej oraz zstępujące połączenia z kory przedczołowej, zakrętu obręczy, ciała migdałowatego i podwzgórza. Z PAG wychodzą zstępujące i wstępujące projekcje hamujące nocycyptyję. Jak wykazały badania na eksperymentalnym modelu bólu, u szczurów, stymulacja PAG wywołuje głęboką nocycyptyję (Jensen i Yaksh, 1989; Jacquet i Squires, 1988), podczas gdy uszkodzenie tego regionu znosi całkowicie analgetyczne działanie morfiny (Deakin i Dostrovsky, 1978). Włókna zstępujące z PAG aktywują neurony jądra wielkiego szwu, których projekcje zstępują przez część brzuszno dogłową rdzenia przedłużonego (RVM) w pęczku grzbietowo bocznym (DLF – ang. dorsolateral funiculus) do rogów tylnych rdzenia (Ghazni i wsp., 2010). PAG i RVM to dwie struktury funkcjonalnie od siebie zależne (Jansen i wsp., 1998; Stezhka i Lovick 1994; Wang i Nakai 1994; Beitz i wsp., 1986).

Na włókna DLF składają się serotoninerdyczne projekcje z jąder szwu, dopaminergiczne projekcje z brzuszno – bocznego obszaru nakrywki (VTA – ang. ventral tegmental area) i noradrenergiczne projekcje z miejsca sinawego (LC – ang. locus coeruleus).

Zstępujące włókna DLF tłumią transmisję bólu w nocyceptywnych neuronach rdzenia kręgowego przypuszczalnie poprzez hiperpolaryzację aferentnych neuronów czuciowych za pomocą endogennych opioidów oraz serotoniny i noradrenaliny, które pełnią funkcje mediatorów hamujących (Verdu i wsp., 2008).

W obrębie brzuszno – dogłowej części rdzenia przedłużonego (RVM) znajdują się dwa rodzaje neuronów „on” i „off”, których funkcja polega odpowiednio na wzmacnianiu lub hamowaniu impulsacji bólowej wstępującej z RT. Mechanizm ten został opisany przez Melzaca i Walla i nazywany bramką kontrolną. Neurony bramki kontrolnej otrzymują impulsację pobudzającą z włókien wstępujących aferentnych pierwszego neuronu. Neurony 5-HT projektujące do RT rdzenia postsynaptycznie hamują neurony dróg rdzeniowo-wzgórzowych, presynaptycznie hamują uwalnianie SP i CGRP z zakończeń I neuronu. Neurony NA projektujące do RT rdzenia hamują postsynaptycznie przez (receptor  $\alpha 2$ ) neurony dróg rdzeniowo-wzgórzowych oraz aktywują hamujące neurony 5HT, cholinergiczne, GABA-ergiczne, enkefalinergiczne. Presynaptycznie hamują uwalnianie SP (Guiard i wsp., 2007). Pośrednio hamują nocycepcję poprzez aktywację neuronów 5HT w jądrze wielkim szwu. Zstępujące hamowanie, głównie za pośrednictwem szlaków serotonergicznym i noradrenergicznym, jest w warunkach fizjologicznych aktywne w spoczynku. Jego zadaniem jest tłumienie percepcji fizjologicznych i nieistotnych bodźców nocyceptywnych powstałych np. podczas trawienia czy ruchu w stawach. Niedobór 5HT i NA w neuronach zstępujących powoduje niedostateczną supresję bodźców, co może powodować wystąpienie dolegliwości bólowych. Ta hipoteza tłumaczy dlaczego pacjenci z depresją odczuwają ból przy braku jakichkolwiek objawów uszkodzenia tkanek obwodowych. Niektóre spośród zstępujących szlaków do RT uwalniają endorfiny, działające przez presynaptyczny receptor opioidowy  $\mu$  i hamują w ten sposób neurotransmisję nocyceptywną z neuronów aferentnych. Zstępujące projekcje opioidowe aktywowane są podczas działania poważnego urazu lub w silnym stresie. Hamując niemal całkowicie nocycepcję umożliwiają reakcję ucieczki lub walki (Benarroch, 2008; Verdu i wsp., 2008).

## **1.5. Wspólne mechanizmy neuroprzekąźnikowe depresji i bólu**

### **1.5.1. Koncepcja monoaminergiczna depresji**

Od wielu lat w patogenezie depresji istotne znaczenie przypisuje się zaburzeniom neuroprzekąźnictwa serotonergicznego (5HT) i noradrenergicznego (NA) oraz

dopaminergicznego (DA). Klasyczna teoria monoaminowa depresji zakładała, że depresja jest wynikiem niedoboru neuroprzekaźników monoaminowych. Późniejsza koncepcja kładła nacisk na zaburzenia w obrębie receptorów dla tych neuroprzekaźników. Zakładała ona, że niedobór neuroprzekaźników powoduje kompensacyjną regulację w górę ich postsynaptycznych receptorów. Aktualnie wiadomo, że za objawy depresji odpowiedzialny jest czynnościowy niedobór w przekazywaniu sygnału przez neuroprzekaźniki monoaminergiczne oraz ich receptory postsynaptyczne. Przy zastosowaniu nowoczesnych technik molekularnych wykazano, że u podłoża depresji leżą pewne nieprawidłowości w zakresie ekspresji genów receptorów dla neuroprzekaźników oraz enzymów związanych z ich metabolizmem. Wiodącą rolę przypisuje się genowi kodującemu mózgowo pochodny czynnik neurotrofowy (BDNF – ang. brain derived neurotrophic factor). W warunkach stresu BDNF ulega supresji, w wyniku czego dochodzi do apoptozy i zaniku neuronów hipokampa, co następnie prowadzi do depresji (Duric i McCarson 2006).

### **1.5.2. Mechanizmy neuroprzekaźnikowe depresji i bólu**

Neurony 5HT wywodzą się z jąder grzbietowych szwu (DRN – ang. dorsal raphe nucleus), 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 i popęd seksualny. Neurony NA, które wywodzą się z jądra miejsca sinawego (LC), tworzą projekcje do układu limbicznego, podwzgórza, oraz do kory przedczołowej i w ten sposób regulują funkcje emocjonalne, poznawcze oraz procesy uwagi. Zmniejszenie aktywności wymienionych szlaków neuronalnych jest prawdopodobnie przyczyną objawów depresji (Stahl, 2002a; Stahl, 2002b; Stahl i Briley, 2004). Neurony 5HT zlokalizowane w części brzuszno dogłowej rdzenia przedłużonego (RVM) oraz w DRN i jądrze siatkowatym olbrzymiomórkowym zapoczątkowują wraz z neuronami NA pochodzącymi z kilku grup komórkowych zlokalizowanych w nakrywce mostu, (z których największe skupisko neuronów NA stanowi LC), projekcje zstępujące. Źródłem zstępujących projekcji dopaminergicznych do rogów tylnych rdzenia kręgowego są neurony zlokalizowane w podwzgórzu, w okolicy okołokomorowej tylnej, w rejonie nakrywki brzusznej (VTA) (Benarroch, 2008).

Zstępujące projekcje 5HT i NA przez pęczek grzbietowy boczny docierają do rdzenia kręgowego, gdzie w obrębie rogów tylnych pełnią rolę w regulacji percepcji bólu, zarówno hamując jak i torując impulsy nocycytywne (Verdu i wsp., 2008).

Jak już wcześniej wspomniano, przypuszcza się, że obserwowany w depresji niedobór czynnościowy 5HT i/lub NA powoduje napływ wielu impulsów czuciowych, które w normalnych warunkach nie dotarłyby do wyższych piętér układu nerwowego.

### **1.5.3. Koncepcja tachykininowa**

Neuropeptydy, m.in.  $\beta$ -endorfiny oraz SP, najprawdopodobniej związane są z patogenezą depresji.

Działanie przeciwbólowe opioidów związane jest z wpływem na receptory opioidowe  $\mu$ , które znajdują się między innymi w takich strukturach układu limbicznego jak: zakręt obręczy i jądra migdałowe oraz w korze przedczołowej. Aktywacja receptorów opioidowych  $\mu$  wiąże się ze zmniejszeniem odczuwania bólu oraz mniejszym nasileniem emocji wywołanych bólem. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ich aktywacja hamuje lęk i stres wywołane przez bodźce powodujące uczucie zagrożenia (Gray A i wsp., 1998).

Zubieta przy pomocy pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) z zastosowaniem specyficznego znacznika receptorów  $\mu$  opioidowych wykazał, że w stanie smutku następuje dezaktywacja tych receptorów w przedniej części zakrętu obręczy, brzusznej części gałki bladej, jądrach ciała migdałowego, oraz w dolnych partiach kory skroniowej. Zmiany te korelowały ze wzrostem negatywnych odczuć i spadkiem odczuć pozytywnych w czasie wywołanego stanu smutku (Zubieta i wsp., 2003).

SP jest ważnym neuropeptydem uczestniczącym w przekaźnictwie informacji związanych z bólem. W rogach tylnych rdzenia pełni funkcję pronocycytywną, podczas gdy podana ponadrdzeniowo indukuje analgezję. Dowody wskazują na to, że SP za pośrednictwem receptora NK1 aktywuje drogi zstępujące uczestnicząc w ten sposób w procesie supresji czucia bólu.

Według danych z literatury w depresji dochodzi do wzrostu stężenia SP oraz zmiany gęstości receptorów, do których SP wykazuje selektywne powinowactwo – tj. receptorów neurokinin typu 1(NK-1) (Neeck i Crofford, 2000; Kramer i wsp., 1998). Receptory tachykininowe NK-1, NK-2 aktywowane przez SP wykryto na neuronach 5HT i NA. Antagoniści receptora NK-1 zwiększają aktywność neuronów 5HT w jądrach szwu i neuronów NA w jądrze miejsca sinawego (Blier i wsp., 2004).

W jądrze grzbietowym szwu (DRN) i w istocie szarej okołowodociągowej (PAG), SP moduluje zarówno nastrój jak i percepcję bólu. PAG jest jednym z głównych miejsc związanych z efektem przeciwbólowego działania morfiny. Podanie SP wprost do PAG nasila uwalnianie endogennych enkefalin i powoduje efekt przeciwbólowy silniejszy od morfiny. DRN jest funkcjonalnie połączone z PAG (Ennis i wsp., 1991).

Przypuszcza się też, że dwustronne interakcje pomiędzy układem serotonergicznym, noradrenergicznym, dopaminergicznym i tachykininowym mogą stanowić ważne ogniwo w procesie antynocycpcji. Substancja P uwalniana w dużej ilości do przestrzeni synaptycznej w odpowiedzi na stymulację bólową reguluje zarówno transmisję enkefalinową jak i 5HT w PAG i DRN (Commons i Valentino, 2002; Van Bockstaele i wsp., 2001b).

Projekcje NA z LC aktywują neurony PAG (Van Bockstaele i wsp., 2001a; Bajic i Proudfit, 1999) aktywacja PAG hamuje aktywność LC (Ennis i wsp., 1991).

Najprawdopodobniej w modulacji bólu za pośrednictwem układu noradrenergicznego biorą udział: czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF – ang. corticotropin releasing factor) działający pobudzająco i enkefalinowy wywierający hamujący wpływ na aktywność neuronów (Van Bockstaele i wsp., 2001a; Valentino i Foote, 1998).

Brakuje dowodów na anatomiczne i funkcjonalne połączenia neuronów dopaminergicznym z VTA z PAG. Wiadomo natomiast, że selektywne uszkodzenie tej grupy neuronów przez podanie neurotoksyny skutkuje u zwierząt osłabieniem efektu analgetycznego morfiny (Manning i wsp., 1994). Autorzy Flores i wsp. potwierdzili znaczenie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w PAG dla analgetycznego działania morfiny (Flores i wsp., 2004).

## **1.6. Wspólne podłoże neuroanatomiczne depresji i bólu**

Badania eksperymentalne oraz neuroobrazowe dostarczają dowodów wskazujących, że niektóre struktury mózgu, należące do układu limbicznego, jak kora przedczołowa (PFC – ang. prefrontal cortex), na którą składają się: grzbietowo – boczna kora czołowa, okolice biegunów płatów czołowych, przyśrodkowe i boczne okolice czołowo-oczodołowe, przyśrodkowa kora czołowa i kora przednia zakrętu obręczy (ACC – ang. anterior cingulate cortex) oraz jądra migdałowe, hipokamp i kora wyspy są odpowiedzialne za regulację nastroju i biorą udział w przetwarzaniu impulsów związanych z bólem. Badania obrazowe wykazały aktywację struktur układu limbicznego i kory wyspy w odpowiedzi na ból (Oshiro i

wsp., 2007; Salomons i wsp., 2007; Baliki i wsp., 2006; Fort i Mauguier, 2003). Obecnie wiadomo, że każda z nich odgrywa inną rolę w przetwarzaniu bodźców związanych z bólem (Bornhovd i wsp., 2002; Schneider i wsp., 2001).

### **1.6.1. Kora wyspy**

Kora wyspy jest miejscem, w którym wrażeniom zmysłowym przypisany zostaje odpowiedni kontekst emocjonalny. Badania obrazowe ujawniły zmiany aktywności receptorów 5 HT2 w korze wyspy u pacjentów z depresją (Biver i wsp., 1997).

Aktywacja kory wyspy występuje w odpowiedzi na ból (Frot i Mauguier, 2003). Badania czynnościowe przy użyciu techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI – ang. functional magnetic resonance imaging,) potwierdziły kluczową rolę kory wyspy w procesie przetwarzania informacji związanych z bólem (Seifert i Maihofner, 2007; Baliki i wsp., 2006) oraz w integracji czuciowej i poznawczej komponenty czucia bólu (Albanese i wsp., 2007).

### **1.6.2. Kora przedczołowa**

Grzbietowo-boczna kora przedczołowa to obszar mózgu odpowiedzialny za tzw. funkcje wykonawcze, do których zalicza się pamięć operacyjną, planowanie, właściwą ocenę sytuacji i podejmowanie decyzji. Zaburzenie wszystkich procesów obserwuje się u pacjentów z depresją (Mondal i wsp., 2007). Przyczyną tego jest zmniejszenie aktywności tej części mózgu u chorych na depresję oraz w stanie smutku, które wykazano przy pomocy metod neuroobrazowania czynnościowego (Mayberg, 1997).

Badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET – ang. positron emission tomography) wykazały wzmożony przepływ krwi w obrębie brzuszno – bocznej i przyśrodkowej kory przedczołowej u pacjentów z depresją (Drevets i wsp., 1992) oraz zmniejszenie objętości istoty szarej tej okolicy (Drevets i wsp., 1997). Podobne zmiany dotyczące zmniejszenia objętości istoty szarej obserwowano w grupie pacjentów z bólem przewlekłym pleców (Apkarian, 2004). Ogólnie w przewlekłych stanach bólowych obserwuje się aktywację grzbietowo – bocznej kory przedczołowej, co związane jest z rolą tej struktury w ocenie bodźca sensorycznego i wytwarzaniu emocji w odpowiedzi na niego (Price, 2002). 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 (Bornhovd i wsp., 2002; Peyron i wsp., 1999). Dominującą rolę w percepcji bólu przypisuje się półkuli prawej.



### **1.6.3. Kora przedniej części zakrętu obręczy**

Kora przednia zakrętu obręczy (ACC) odgrywa istotną rolę koordynującą w procesach uwagi, ocenie bodźca, nadawaniu mu znaczenia emocjonalnego oraz w integracji funkcji wykonawczych z emocjami. ACC łączy poznawczy aspekt informacji sensorycznej z odpowiedzią motoryczną na stymulację bólową. Dzięki badaniom fMRI obserwowano aktywację ACC w odpowiedzi na stymulację bodźcami termicznymi i mechanicznymi w grupie zdrowych wolontariuszy (Seifert i wsp., 2007). Badania neuroobrazowe mózgu wykazały, że odczuwanie bólu wiąże się z aktywacją ACC, szczególnie, gdy bólowi towarzyszą silne, nieprzyjemne emocje. Na tej podstawie przypuszcza się, że ACC, poza przetwarzaniem informacji sensorycznych, bierze udział w wywoływaniu emocji związanych z bólem. Eisenberger i wsp. wykorzystując badania obrazowe (fMRI) wykazali, że nieprzyjemne uczucia i ból fizyczny zwiększają aktywność tych samych regionów mózgu (ACC i brzusznej części kory przedczołowej półkuli prawej) (Eisenberger i wsp., 2003). Wywoływanie uczucia smutku u osób zdrowych wiąże się ze zwiększeniem aktywności ACC, części wyspy (ang. – insula) oraz zmniejszeniem metabolizmu w grzbietowo-bocznej PFC, zwłaszcza po stronie prawej, co stwierdzono w badaniach neuroobrazowych z zastosowaniem PET i fMRI (George i wsp., 1995). W wyniku leczenia fluoksetyną następuje normalizacja ich czynności (Mayberg i wsp., 1999).

W badaniu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT – ang. single – photon emission computed tomography) wykazano zmniejszenie przepływu krwi w ACC u pacjentów z przewlekłymi stanami bólowymi (Honda i wsp., 2007). W grupie pacjentów z migreną obserwowano zmniejszoną objętość istoty szarej w obrębie ACC w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych w badaniach MRI (Schmidt-Wilcke i wsp., 2007). Podobne zmiany dotyczące redukcji objętości ACC obserwowano u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników (Tang i wsp., 2007).

### **1.6.4. Ciało migdałowe**

Ciało migdałowe pełni podstawową rolę w tworzeniu i przechowywaniu wspomnień emocjonalnych związanych z wydarzeniami oraz zapamiętywaniu emocji towarzyszącym różnym stanom afektywnym (Nemeroff, 2004). Poziom aktywności ciała migdałowego znacząco wzrasta podczas stresu oraz u pacjentów z depresją i zaburzeniami lękowymi (Diamond i wsp., 2004). Ulega on normalizacji w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych (Drevets i wsp., 2002). W badaniu za pomocą pozytronowej emisyjnej

tomografii komputerowej (PET) wykazano zwiększony przepływ krwi w jądrach migdałowatych u pacjentów z depresją (Drevets i wsp., 1992).

Ciało migdałowate jest miejscem interakcji pomiędzy bólem a depresją. Prawdopodobnie depresja ma bezpośredni i niekorzystny wpływ na percepcję bólu. Neugebauer i wsp. zaproponowali hipotetyczny model, w którym ciało migdałowate pełni funkcję w percepcji bólu, który może być modelowany zarówno poprzez pozytywne jak i negatywne emocje. W modelu tym negatywne emocje jak depresja czy lęk powodują wzrost aktywności ciała migdałowatego, podczas gdy pozytywne emocje wyraźnie zmniejszają jego aktywność. Ten model nie dotyczy takich negatywnych emocji jak silny strach czy stres, które aktywując zstępujące drogi hamujące znoszą w ogóle czucie bólu (Neugebauer i wsp., 2004).

Przypuszcza się, że jądra migdałowate odgrywają rolę w procesie nadawania znaczenia emocjonalnego doznaniom bólowym i aktywizowane są w pierwszym okresie po zadziałaniu bodźca bólowego, kiedy nie jest jeszcze pewne, jakie będzie jego dalsze nasilenie (Bornhord i wsp., 2002). Badania obrazowe potwierdziły, że aktywność jąder migdałowatych ulega zwiększeniu w czasie ekspozycji na różne rodzaje bólu (Geha i wsp., 2007).

### **1.6.5. Hipokamp**

Hipokamp bierze udział w procesie uczenia i zapamiętywania. Pełni ważną rolę w kontroli nastroju (Morse i Barlow, 2006) oraz w procesie powstawania pamięci epizodycznej (Kenneth, 2004). Wykazano zwiększoną aktywność hipokampa u zdrowych wolontariuszy w odpowiedzi na stymulację bólową (Bingel i wsp., 2002; Ploghaus i wsp., 2001).

U dorosłych pacjentów z depresją stwierdzono zmniejszenie objętości hipokampa (Macmaster i wsp., 2007; Xia i wsp., 2004; Bremner i wsp., 2000), zwłaszcza w grupie osób nieleczonych (Sheline i wsp., 2003). Przyczyną tych zmian jest prawdopodobnie hiperkortyzolemia i/lub obniżone stężenie mózgowego czynnika neurotrofowego (BDNF) występujące w czasie epizodu depresji. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przewlekły ból powoduje podobne zmiany w budowie morfologicznej hipokampa, jakie obserwuje się w przewlekłym stresie i w depresji. Zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie BDNF i w konsekwencji neurogenezy, co może tłumaczyć rozwój objawów depresji, które często obserwuje się w przewlekłym bólu (Duric i McCarson, 2006). Atrofia hipokampa może ulec częściowemu odwróceniu po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Przypuszczalnie zwiększając przekąźnictwo 5HT, NA i DA w hipokampie stymuluje się neurogenezę i ekspresję czynnika

neurotrofowego, co w konsekwencji może też wywołać efekt przeciwbólowy (Nibuya i wsp., 1995).

## **1.7. Wspólne cechy neurochemiczne depresji i bólu**

### **1.7.1. Układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza**

Oś układ limbiczny – podwzgórze – przysadka – nadnercza (LHPA – ang. limbic hypothalamic – pituitary – adrenal axis) stanowi wielopoziomowy układ regulacyjny, którego głównymi hormonami są kortykoliberyna (CRF), hormon adrenokortykotropowy (ACTH – ang. adrenocorticotropic hormone) i kortyzol. Pośredniczy w odpowiedzi organizmu na stres i jest przedmiotem badań biologicznych w depresji ze względu na jej ścisły związek ze stresem. Hipokamp i ciało migdałowate należą do tych struktur mózgu, które kontrolują aktywność osi LHPA. Ciało migdałowate wywiera bezpośredni, pobudzający wpływ na neurony podwzgórza. W normalnych warunkach hipokamp razem ze zlokalizowanymi tam receptorami dla glikokortykoidów (podtyp II), w odpowiedzi, na podwyższony poziom kortyzolu hamuje sekrecję CRF przez neurony jądra przykomorowego podwzgórza. Podwyższone stężenie glikokortykoidów może wywierać toksyczny wpływ na komórki piramidowe hipokampa ze względu na zachodzące tam zmiany w ekspresji genów. Trwale podwyższone stężenie glikokortykoidów w depresji wywiera hamujący wpływ na proces neurogenezy w hipokampie (Nestler i wsp., 2002) i prowadzi do jego atrofii oraz wtórnie do przewlekłej aktywacji LHPA. Podwyższony poziom kortyzolu występuje u 50% pacjentów z depresją, dotyczy to w szczególności pacjentów z depresją melancholiczną i objawami somatycznymi. Zarówno wśród pacjentów z depresją jak i przewlekłym bólem obserwuje się dysregulację LHPA (Blackburn-Munro i Blackburn-Munro, 2001). Udowodniono także, że przewlekła niewydolność osi LHPA jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dla rozwoju przewlekłych dolegliwości bólowych (McBeth i wsp., 2007).

### **1.7.2. Cytokiny**

U chorych na depresję dochodzi do dysregulacji czynności układu odpornościowego i aktywacji procesów zapalnych (Simon i wsp., 2008). Przejawem takiej patologicznej aktywacji immunologicznej jest wzrost stężenia białek fazy ostrej, w tym białka C – reaktywnego (CRP – ang. C – reactive protein),  $\alpha$  – chymotrypsyny (ACT – ang.  $\alpha$  – chymotrypsin), kwaśnej  $\alpha$ 1 – glikoproteiny oraz wzrost sekrecji prozapalnych cytokin.

Cytokiny pełnią rolę w generowaniu i powstawaniu bólu (Summer i wsp., 2008). W obu grupach pacjentów z depresją jak i przewlekłym bólem obserwuje się podwyższony poziom cytokin: interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 1 $\beta$  (IL 1- $\beta$ ), czynnika martwicy guza (TNF – ang. tumor necrosis factor) (Omoigui, 2007; Raison i wsp., 2006).

Cytokiny prozapalne zwiększają sekrecję kortykoliberyny, co w konsekwencji powoduje wzrost poziomu glikokortykoidów i hamuje LHPA. W wyniku przedłużającego się stresu mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego zostaje zakłócony. Pacjenci z depresją wykazują pozytywną korelację pomiędzy odpowiedzią zapalną, a nadaktywnością LHPA (Himmerich i wsp., 2006)

### **1.7.3. Czynniki neurotrofowe**

Zarówno w depresji jak i bólu dochodzi do „down” regulacji ekspresji czynników neurotrofowych, z których najważniejszym wydaje się być czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (BDNF), polipeptyd działający za pośrednictwem receptora kinazy tyrozyny. BDNF pełni funkcję przy różnicowaniu neuronów w hipokampie (Aguado i wsp., 2003), w neurogenezie i plastyczności synaptycznej. Zmniejszenie wydzielania czynników neurotrofowych jest przyczyną zaniku komórek hipokampa w skutek osłabienia neurogenezy (Sairanen i wsp., 2005).

Leki przeciwdepresyjne przywracają obniżony w depresji oraz w skutek stresu poziom BDNF (Duman i Monteggia, 2006; Karege i wsp., 2005, Shimizu i wsp., 2003). Inne czynniki neurotrofowe związane zarówno z patofizjologią bólu jak i depresji to: czynnik wzrostu nerwów (NGF – ang. nerve growth factor) (Pezet i McMahon, 2006), neurotrofina-3 (NT-3 –ang. neurotrophin-3) (Hock i wsp., 2000, Wilson-Gerwing i Verge 2006) oraz neurokinina 1 (Fukazawa i wsp. 2007; McLean 2005).

## **1.8. Przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych**

Leki przeciwdepresyjne (LPD), a w szczególności te o budowie trójpierścieniowej są szeroko stosowane w leczeniu różnych stanów związanych z bólem przewlekłym (Richeimer i wsp., 1997). Wprowadzono je do leczenia bólu w neuropatii cukrzycowej ponad 35 lat temu (Davis i wsp., 1977), ale potencjalne działanie przeciwbólowe zauważono ponad 50 lat temu po wprowadzeniu ich do leczenia zaburzeń nastroju. Wówczas ukazała się pierwsza praca Paoliego (1960) poświęcona tej tematyce. Dzisiaj, dzięki niezbitym dowodom

klinicznym dotyczącym skuteczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) w terapii bólu, uznano tę grupę leków złotym standardem w terapii bólu neuropatycznego (Coluzzi i Mattia, 2005; Sindrup i wsp., 2005) i zaliczono je do leków uzupełniających drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych zarówno w terapii depresji, jak i bólu ma istotne ograniczenia. Mają one najsilniej ze wszystkich leków przeciwdepresyjnych wyrażone działania uboczne (kardiotoksyczność, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, obniżenie progu drgawkowego, senność, zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi i inne). Ponadto istnieje wiele przeciwwskazań do ich stosowania, do których należą: jaskra z zamkniętym kątem przesączania, znaczne zaburzenia rytmu serca, niestabilna choroba wieńcowa, znaczne nadciśnienie, znaczna hipotonia i inne. Zaburzenia rytmu serca i ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, których konsekwencją są upadki i złamania kości są istotnymi przeciwwskazaniami do stosowania leków z tej grupy w populacji osób starszych (Richeimer i wsp., 1997).

W ostatnich 30 latach nastąpił rozwój badań w dziedzinie psychofarmakoterapii. Wprowadzono do leczenia wiele nowych leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI – ang. selective serotonin reuptake inhibitors) i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NARI – ang. noradrenaline reuptake inhibitors), działających zarówno na układ serotonergiczny, jak i noradrenergiczny: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI – ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (DNRI – ang. selective dopamine-noradrenaline reuptake inhibitors), selektywni agoniści noradrenaliny i serotoniny (NaSSA – ang. noradrenergic and specific serotonergic antidepressants), selektywne odwracalne inhibitory MAO typu A (RIMA – ang. reuptake inhibitors of monoaminoxidase).

Opublikowano wiele prac, których celem było porównanie skuteczności leków przeciwdepresyjnych o selektywnym działaniu serotonergicznym (SSRI) z lekami o „podwójnym” mechanizmie działania, a więc wpływającymi na układ serotonergiczny i noradrenergiczny. Leki o „podwójnym” mechanizmie działania mogą być szczególnie skuteczne w porównaniu z SSRI w terapii tych postaci depresji, w których na pierwszy plan wysuwają się objawy somatyczne (Thase i wsp., 2001; Rakesh, 2004).

W przeprowadzonych dwóch metaanalizach wykazano większą skuteczność leków hamujących wychwyt zwrotny 5HT i NA w leczeniu bólu przewlekłego, w porównaniu

z lekami nasilającymi przekazywanie tylko jednego z wymienionych neuroprzekaźników (Onghena i Van Houdenhove, 1992; McQuay i wsp., 1996).

Innym zagadnieniem dotyczącym porównania skuteczności leków selektywnie hamujących wychwyty zwrotny serotoniny lub noradrenaliny i tych o „podwójnym” działaniu jest ich skuteczność oceniana na podstawie odsetka chorych, u których uzyskiwano remisję. Remisja wiąże się z redukcją zdecydowanej większości objawów depresyjnych i zależy nie tylko od skuteczności leków przeciwdepresyjnych, ale również związana jest z ich tolerancją. Powszechnie stosowanym kryterium remisji jest punktacja  $\leq 7$  w skali HAM-D. W jednym z badań, porównywano skuteczność i tolerancję wenlafaksyny, leku o podwójnym mechanizmie działania, z lekami z grupy SSRI. Wykazano podobną tolerancję leków (długoterminowe leczenie przerwało 9% chorych stosujących wenlafaksynę i 7% pacjentów stosujących SSRI). Odnotowano natomiast istotne różnice między tymi grupami w odniesieniu do remisji, którą osiągnęło 45% chorych leczonych wenlafaksyną i 35% leczonych SSRI (Smith i wsp., 2002). W dużej metaanalizie Entsuah i wsp. porównali 12 prac katamnesticznych oceniających efektywność leczenia SSRI i wenlafaksyną. Współczynnik remisji był wyższy w grupie chorych przyjmujących wenlafaksynę w porównaniu z chorymi otrzymującymi SSRI bez względu na wiek oraz płeć badanych (Entsuah i wsp., 2001).

### **1.8.1. Mechanizm działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych**

Modulacyjny wpływ na nocycepcję leków przeciwdepresyjnych nie został jeszcze w pełni zbadany. Najlepiej udokumentowane hipotezy wskazują na udział neuroprzekaźników układu serotonergicznego, noradrenergicznego i endogennych opioidów (Sierralta i wsp., 1995). Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że zarówno serotonina jak i noradrenalina związane są z modulacją (hamowaniem) impulsacji bólowej i odgrywają równorzędną rolę w kontroli przewodzenia bólu (Ansari, 2000; Valverde i wsp., 1994). Zasadnicze działanie przeciwbólowe LPD polega na zahamowaniu transportera 5HT i NA w błonie presynaptycznej i nasileniu transmisji monoamin (5HT i NA) w drogach zstępujących. Efekt ten może zostać wzmocniony przez zablokowanie receptora 5HT<sub>1</sub> (Micó i wsp., 2006).

Nowsze badania dotyczące możliwych mechanizmów działania analgetycznego LPD skupiają się wokół interakcji leków przeciwdepresyjnych z układem opioidowym (Gray i wsp., 1998). Uważa się, że leki przeciwdepresyjne mogą powodować wzrost endogennych peptydów opioidowych poprzez uwalnianie ich z miejsc wiązania, a ponadto modyfikują gęstość receptorów opioidowych.

Inne potencjalne możliwości działania przeciwbólowego, dotyczą interakcji LPD z układem tachykininowym czy też receptorem NMDA. Na neuronach 5HT i NA wykryto receptory tachykininowe NK-1, NK-2 aktywowane przez substancję P. Antagoniści receptora NK-1 zwiększają aktywność neuronów 5HT w jądrach szwu i neuronów NA w jądrze miejsca sinawego (Blier i wsp., 2004).

Receptor NMDA zbudowany z kanałów jonowych znajduje się na II neuronie drogi wstępującej w rogach tylnych rdzenia. Reprezentuje on jeden z mechanizmów pobudzających w przewodzeniu bólu. Możliwe jest, że leki przeciwdepresyjne, wiążąc się z receptorami NMDA, obniżają stężenie wapnia wewnątrz neuronu, co powoduje hamowanie bodźca bólowego.

W hamowaniu czucia bólu ważną rolę odgrywa również hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny oraz hamowanie aktywności kanałów jonowych dla sodu (Dick i wsp., 2006), potasu i wapnia (Chaplan i wsp., 1994; Choi i wsp., 1992; Antkiewicz-Michaluk i wsp., 1991).

Sugeruje się również, że leki przeciwdepresyjne wpływają na przewodzenie bólu poprzez zmniejszenie ekspresji TNF, w neuronach noradrenergicznych miejsca sinawego i hipokampa, powodując zwiększenie uwalniania noradrenaliny biorącej udział w hamowaniu czucia bólu (Nickola i wsp., 2000).

Tsai opublikował w 2005 roku hipotezę zakładającą udział BDNF w efekcie analgetycznym leków przeciwdepresyjnych na przykładzie leczenia bólu neuropatycznego. Hipoteza zakłada, że leki przeciwdepresyjne zwiększają stężenie BDNF, który bezpośrednio ma hamować przewodzenie czucia bólu w rogach tylnych rdzenia oraz wpływać na plastyczność synaptyczną i uwalnianie neurotransmiterów (Tsai, 2005).

5HT i NA oraz receptory z nimi związane regulują nocycepcję zarówno na poziomie obwodowym jak i ośrodkowo. Większość badań dotyczących przeciwbólowego działania LPD skupia swoją uwagę wokół ich oddziaływania na poziomie CUN oraz struktur rdzenia kręgowego i przedłużonego, tym niemniej niektórzy badacze sugerują możliwość działania LPD na poziomie obwodowym (Sawynok, 2003). Ta obserwacja oparta została o wyniki badań na zwierzęcym modelu bólu np. teście formalinowym, zawierającym komponentę bólu zapalnego. Obwodowo 5HT i NA zwiększają transmisję nocyceptywną, więc nasilenie działania serotoninergecznego czy noradrenergicznego nie działa przeciwbólowo. Na poziomie obwodowym mechanizm przeciwbólowy LPD związany jest z ich działaniem na receptory histaminowe, muskarynowe i blokadą receptorów 5HT i NA. Najprawdopodobniej też zwiększony poziom pozakomórkowej adenozyiny związany jest z działaniem

analgetycznym LPD na obwodzie. Zaobserwowano mianowicie, że obwodowy efekt amitryptyliny może zostać zniesiony po zastosowaniu antagonistów receptora adenozyiny (Sawynok i wsp., 1999).

Przypuszcza się, że TLPD mogą być bardziej efektywne w leczeniu bólu w porównaniu z selektywnymi LPD, ponieważ ich działanie jest wielopoziomowe, obwodowe i ponadrdzeniowe. Za efekt analgetyczny TLPD prawdopodobnie odpowiada także ich działanie antyhistaminowe i antycholinergiczne (Rumore i Schlichting, 1986).

Niektórzy badacze zwracają uwagę na to, że analgetyczny efekt leków przeciwdepresyjnych pojawia się wcześniej od działania przeciwdepresyjnego leków oraz już przy znacznie niższych dawkach niż te, które powszechnie uznawane są za terapeutyczne w leczeniu depresji (Richeimer i wsp., 1997; Onghena i Van Houdenhove, 1992; Pilowsky i wsp., 1982;). Można to uzasadnić złożonością przytoczonych tutaj farmakologicznych mechanizmów działania LPD (tab.1).



TABELA 1. Propozycje mechanizmu działania przeciwbólowego poszczególnych LPD

Mechanizm	Leki	Autor Pracy
<b>Serotoninergiczny</b>		
Blokada wychwytu zwrotnego	TLPD, SSRI, SNRI	Finnerup i wsp., 2005
Inhibicja MAO	IMAO	Finnerup i wsp., 2005
Działanie na receptor 5HT1A	SNRI: Wenlafaksyna	Bonnefont i wsp., 2005
	Atypowe: Trazodon	Zhang i wsp., 2004
Działanie na receptor 5HT2	TLPD: Imipramina, Nortryptylina; Maprotylina; SNRI: Milnacipran; SSRI: Fluoksetyna, Fluvoksamina	Yokogawa i wsp., 2002
Działanie na receptor 5HT3	TLPD: Imipramina	Yokogawa i wsp., 2002
	Atypowe: Trazodon	Zhang i wsp., 2004
<b>Noradrenergiczny</b>		
Blokada wychwytu zwrotnego	TLPD, NRI, SNRI	Finnerup i wsp., 2005
Inhibicja MAO	IMAO	Finnerup i wsp., 2005
Działanie na $\alpha$ 2-Adrenoreceptor	TLPD: Imipramina, Amitryptylina	Ghelardini i wsp., 2000
	SNRI: Milnacipran, Wenlafaksyna	Schreiber i wsp., 2002
	NRI: Reboksetyna; SSRI: Paroksetyna	Gray i wsp., 1999
	Atypowe: Mirtazapina	Schreiber i wsp., 2002
Działanie na $\alpha$ 1-Adrenoreceptor	TLPD: Imipramina, Nortryptylina, Maprotylina, SNRI: Milnacipran	Yokogawa i wsp., 2002
Działanie na B1 i $\beta$ 2 – Adrenoreceptor	TLPD: Dezypramina, Nortryptylina	Micó i wsp., 1997
<b>Dopaminergiczny</b>		
Blokada wychwytu zwrotnego	DNRI	Finnerup i wsp., 2005
<b>Opioidowy</b>		
Aktywacja systemu endogennych opioidów: Rec. $\delta$ -opiodowy (ponadrdzeniowo) i Rec. $\mu$ -opiodowy (obwodowo)	Imipramina, Amitryptylina, Dezypramina, Klomipramina, Amoksapina	Valverde i wsp., 1994 Gray i wsp., 1998
	Nortryptylina, Maprotylina	Schreiber i wsp., 1999
	SNRI: Wenlafaksyna	Ortega-Alvaro i wsp., 2004
	SSRI: Paroksetyna	Schreiber i wsp., 2002
	Atypowe: Nefazodon, Mirtazapina, Mianseryna,	Reichenberg i wsp., 1985
<b>Kanały jonowe:</b>		
Sodowe: blokada	TLPD: Imipramina, Amitryptylina, Dezypramina, Doksepina	Sudoh i wsp., 2003
Potasowe: aktywacja	TLPD: Amitryptylina, Klomipramina,	Sudoh i wsp., 2003
Wapniowe: blokada	TLPD: Imipramina, Amitryptylina, Klomipramina, Dezypramina, Doksepina,	Sudoh i wsp., 2003
	SSRI: Citalopram,	Antkiewicz-Michaluk i wsp., 1991
Adenozyna	Amitryptylina - $\uparrow$ uwalniania adenozyny	Sawynok i wsp., 2005
Rec. NMDA	Klomipramina, Dezypramina (antagoniści NMDA na poziomie obwodowym)	Eisenach i Gebhart., 1995

### 1.8.2. Badania przedkliniczne

Na podstawie badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wiadomo, że serotonina, w strukturach rogu grzbietowego rdzenia kręgowego działa hamująco za pośrednictwem aktywacji interneuronów opioidowych. Nalokson, opioidowy antagonist, osłabia działanie przeciwbólne serotoniny na poziomie rdzenia kręgowego, jednocześnie antagoniści serotoniny zmniejszają przeciwbólne działanie morfiny podanej do rdzenia kręgowego (McHugh i McHugh, 2000). Badania eksperymentalne wykazały, że agoniści serotoniny jak fenfluramina mogą nasilać tzw. „zachowanie bólowe” za pośrednictwem zwiększonego uwalniania substancji P (Goldenberg i wsp., 2008). W innym badaniu doświadczalnym wykazano, że dokanałowe podanie szczurom ondansetronu (antagonista receptorów 5HT<sub>3</sub>) hamuje odpowiedź na ból (Gray i wsp., 1999), co sugeruje, że nasilenie transmisji serotonergicznej w drogach zstępujących może ułatwić ekspresję bólu. Przypuszcza się, że serotonina jest neuroprzekaźnikiem, który zarówno promuje jak i hamuje odczuwanie bólu za pośrednictwem różnych mechanizmów fizjologicznych, w przeciwieństwie do noradrenaliny, która głównie działa antynocyceptywnie. Testy formalinowe przeprowadzone na szczurach, którym podawano leki przeciwdepresyjne, wykazały, że receptory NA i 5HT związane są z antynocycepcją oraz, że w mechanizmie przeciwbólowego działania leków przeciwdepresyjnych kluczową rolę odgrywają interakcje pomiędzy neuronami noradrenergicznymi i serotonergicznymi (Yokogawa i wsp., 2002). W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano, że leki poprawiające neurotransmisję w drogach noradrenergicznych i serotonergicznych wykazują właściwości antynocyceptywne. W szczególności, duloksetyna znacznie zmniejszała „zachowanie bólowe” u szczurów w modelu bólu przewlekłego (model z formaliną) oraz ból neuropatyczny (model z podwiązaniem nerwów rdzeniowych L5/L6) (Iyengar i wsp., 2004). Efekt duloksetyny okazał się silniejszy w porównaniu z innymi lekami z grupy SNRI (wenlafaksyna, milnacipran) czy TLPD (amitryptylina). W innym badaniu, przy zastosowaniu testu formalinowego porównywano niskie dawki SSRI (paroksetyny) z inhibitorem wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI) (nizoksetyna). Okazało się, iż żaden z tych leków w pojedynkę nie wpływał na redukcję bólu, obserwowano natomiast istotne zmniejszenie „zachowania bólowego”, gdy leki zastosowano w połączeniu (Arnold i wsp., 2005). Wyniki tych badań dodatkowo potwierdzają znaczenie zarówno serotonergicznych i noradrenergicznego mechanizmów modulacji bólu i sugerują, że największe działanie antynocyceptywne mają leki wpływające na oba neuroprzekaźniki. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano bardzo wyraźny efekt przeciwbólowy po podaniu

dokanałowym milnacipranu, który w przeciwieństwie do paroksetyny znosił allodynię (Obata i wsp., 2005) oraz nasilał działanie przeciwbólowe tramadolu, co oznaczałoby, że milnacipran działa przeciwbólowo zarówno za pośrednictwem opioidergicznych mechanizmów przeciwbólowych, jak i poprzez nasilenie przekazywania w neuronach serotonergicznym i noradrenergicznym (Onal i wsp., 2007). Podsumowując, z danych, których do tej pory dostarczyły badania przedkliniczne wynika, że leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania mogą być szczególnie skuteczne w leczeniu bólu oraz, że osłabienie przewodnictwa w zakresie jednego lub obu systemów neuroprzekazników (serotonergicznym i noradrenergicznym) może przyczynić się do nadaktywnego przewodzenia bólu.

### **1.8.3. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**

Kontrolowane badania z użyciem placebo potwierdziły skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) (amitryptyliny, imipraminy, klomipraminy, doksepiny) w leczeniu bólu neuropatycznego, napięciowego bólu głowy oraz migreny. TLPD powodowały istotnie większą poprawę niż placebo we wszystkich ocenianych parametrach u pacjentów, z fibromialgią (nasilenie bólu, zmęczenie, sen, bolesność uciskowa, poranna sztywność). Największa poprawę stwierdzono w zakresie zaburzeń snu, co należy wiązać z sedatywnym działaniem TLPD (Lawson, 2008).

Zauważono różnice w skuteczności działania przeciwbólowego TLPD w zależności od stopnia hamowania wychwyty zwrotnego 5HT lub NA. Imipramina i amitryptylina działają w sposób zrównoważony na układ serotonergiczny i noradrenergiczny. Natomiast leki działające bardziej wybiórczo (np. klomipramina – na układ serotonergiczny, a dibenzepina i dezypramina – na układ noradrenergiczny) wykazywały słabsze działanie przeciwbólowe. TLPD są najskuteczniejszą grupą leków w leczeniu bólu w przebiegu polineuropatii. Najczęściej badanym TLPD była amitryptylina stosowana w średniej dawce od 50 do 100 mg/dobę (Sindrup i wsp., 2005).

#### **1.8.3.1. Nortryptylina**

Nortryptylina została zarejestrowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia ciężkiej depresji. W Wielkiej Brytanii (do niedawna także w Polsce) stosowana w leczeniu moczenia nocnego u dzieci. Zgodnie z wytycznymi IASP nortryptylina jest lekiem I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego (Dworkin i wsp., 2010). Przypuszcza się,

że w analgetycznym działaniu nortryptyliny dodatkowo odgrywa rolę blokowanie kanałów sodowych.

Metabolizm leku odbywa się w wątrobie, przy udziale CYP 2D6, aktywnym metabolitem jest amitryptylina. Nortryptylina, podobnie jak wszystkie TLPD wykazuje powinowactwo do wielu receptorów (SERT, NAT, DAT, 5HT1A, 5HT2A, 5HT 2C,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ , M, D2, H1), co ma bezpośredni związek zarówno z jej efektem terapeutycznym jak i działaniem ubocznym, które są jednak znacznie mniej nasilone w porównaniu z innymi lekami z tej grupy. Nortryptylina, jako jedyny z TLPD ma ustalone okno terapeutyczne, stosunkowo niewielkie działanie antycholinergiczne, antyhistaminowe, stosunkowo niski potencjał wiązania z receptorem  $\alpha$ 1 adrenergicznym. Suchość w ustach jest najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym rzadziej (dotyczy 25% pacjentów), niż podczas leczenia amitryptyliną (40%). Zaparcia, pocenie się, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i senność zgłaszało aż 20%-30% pacjentów leczonych amitryptyliną i tylko 5%-15% w grupie leczonej nortryptyliną (Watson i wsp., 1998). W jednym z nielicznych randomizowanych badań przeprowadzonych z użyciem placebo, porównywano skuteczność nortryptyliny z amitryptyliną w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem. Nortryptylina wykazała porównywalną skuteczność jak amitryptylina, ale była lepiej tolerowana (Watson i wsp., 1998). Podobne wyniki uzyskano w kolejnych randomizowanych badaniach kontrolowanych (Collins i wsp., 2000; Sindrup i Jensen 2000; Sindrup i Jensen, 1999).

Badanie porównawcze nortryptyliny i escitalopramu, wykazało, że stosowanie nortryptyliny w populacji osób z depresją związane jest z większym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych u mężczyzn (Perroud i wsp., 2009).

#### **1.8.4. Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)**

Obecnie stosowane są następujące leki z grupy SSRI: fluoksetyna, paroksetyna, citalopram, escitalopram, sertralina i fluwoksamina. Selektywny mechanizm działania SSRI polega na zablokowaniu transportera 5HT w błonie presynaptycznej. SSRI podnoszą w ten sposób poziom pozakomórkowej 5HT w różnych regionach mózgu. Badania na zwierzętach wykazały, że SSRI mogą także nasilać przekąźnictwo NA w korze czołowej i hipokampie (Guiard i wsp., 2008; Kobayashi i wsp., 2008; David i wsp., 2003; Koch i wsp., 2003; Beyer i wsp., 2002). Efekt noradrenergiczny leków z grupy SSRI można wytłumaczyć aktywacją receptora 5HT1A (Hajos-Korcsok i wsp., 1999) i receptora 5HT3 (Mongeau i wsp., 1994). Fluoksetyna ponadto wpływa dodatkowo na modulację przekąźnictwa NA blokując receptor 5HT2C (Szabo i Blier, 2002; Ni i Miledi, 1997). Badania na zwierzętach potwierdziły efekty

przeciwbólowe: citalopramu (Schreiber i Pick, 2006 Otsuka i wsp., 2001; Korzeniewska-Rybicka i Płaźnik, 1998), fluoksetyny (Luo i wsp., 2009; Begovic, 2004), fluwoxaminy (Yokogawa i wsp., 2002; Otsuka i wsp., 2001), paroksetyny i sertraliny (Mahmood i wsp., 2010; Duman i wsp., 2006; Duman i wsp., 2004; Pakulska, 2004;). Ponadto wszystkie SSRI potencjalizują efekt przeciwbólowy morfiny (Sounvoravong, 2007; Kesim i wsp, 2005; Pakulska, 2004; Gutierrez i wsp., 2003; Ise i wsp., 2001). Punkt uchwytu działania przeciwbólowego SSRI jest jeszcze słabo poznany. Korzeniewska-Rybicka i Płaźnik (2000) na podstawie badań na zwierzętach wskazywała na działanie w strukturach ponadrdzeniowych. Podanie citalopramu dokomorowo wywoływało analgezję, czego nie obserwowano przy podaniu śródoponowym. W opozycji do tego badania wykazano, że citalopram zmniejsza uwalnianie glutaminianu w RT u szczurów (Langman i wsp., 2006). Ponadto na podstawie innych badań wiadomo, że SSRI nasilają transmisję opioidową w rdzeniu kręgowym (Ikeda i wsp., 2009).

Badanie kliniczne 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 (Grothe i wsp., 2004).

W leczeniu migreny SSRI nie przewyższają skutecznością placebo i charakteryzują się istotnie mniejszą niż TLPD skutecznością w leczeniu napięciowych bólów głowy (Moja i wsp., 2005).

#### **1.8.4.1. Escitalopram**

Escitalopram jest aktywną lewoskrętną postacią citalopramu, wiąże się z miejscem kompetetywnego wiązania na transporterze serotoniny, blokując jego czynność (w ten sposób blokuje wychwyt zwrotny serotoniny). W citalopramie odmiana prawoskrętna blokując dostęp izomeru lewoskrętnego do miejsca alosterycznego wiązania (konkurencja o miejsce receptorowe) powoduje, że efekt farmakologiczny citalopramu (mieszaniny racemicznej obu izomerów) jest słabszy niż escitalopramu. W zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego i bólu zapalnego citalopram znosił hiperalgezję (Bomholt i wsp., 2005) ale silniejsze działanie przeciwbólowe wykazywał escitalopram (Schreiber i Pick, 2006). Wyniki tych badań pozostają w zgodzie z wcześniejszymi obserwacjami klinicznymi w depresji. Badania te wykazały, że R enancjomer może antagonizować i osłabiać efekt aktywnego enancjomeru (Mork i wsp, 2003; Sánchez i wsp., 2003a).

Escitalopram jest najbardziej selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5HT (Owens i wsp., 2001) i na podstawie wyników badań klinicznych, wiadomo, że wykazuje przewagę nad citalopramem pod względem skuteczności w leczeniu depresji. (Auquier i wsp., 2003; Lepola i wsp., 2003 Gorman i wsp., 2002).

Otto i współpracownicy w badaniu randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo badali skuteczność escitalopramu w dawce 20 mg/dobę w łagodzeniu bólu w polineuropatii. Escitalopram działał przeciwbólowo, ale znaczącą poprawę kliniczną uzyskało tylko u kilku pacjentów (Otto i wsp., 2009). Kennedy i wsp. poddali analizie 10 randomizowanych, podwójnie ślepych badań klinicznych, w których porównano escitalopram z citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną. Escitalopram okazał się skuteczniejszy od pozostałych SSRI w leczeniu depresji z objawami somatycznymi (Kennedy i wsp., 2006). Jedno z wyjaśnień dotyczące przewagi escitalopramu nad konwencjonalnymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI, które niedawno zaproponowano dotyczy allosterycznej modulacji transportera serotoniny (Sánchez i wsp., 2004).

#### **1.8.5. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) wprowadzono na rynek farmaceutyczny z nadzieją, że będą one znacznie bardziej efektywne od SSRI w leczeniu depresji (Thase, 2008) i związanych z nią objawów somatycznych a zwłaszcza bólu. Jak już opisano nocycepcja jest procesem dwukierunkowym związanym z aktywacją wstępujących i zstępujących szlaków monoaminergicznych. Przypuszcza się, że inhibitory wychwytu zwrotnego 5HT, NA i/lub DA, zwiększając przeżywalność postsynaptycznych tych monoamin w obrębie projekcji zstępujących mogą istotnie zmniejszać poziom odczuwanego bólu (Zhuo i Gebhart, 1991). Do grupy SNRI należą wenlafaksyna, milnacipran i duloksetyna.

Duloksetyna jest lekiem o zrównoważonym wpływie na wychwyt zwrotny 5HT i NA, pozbawionym działania na receptory postsynaptyczne oraz na kanały jonowe. W badaniach na zwierzętach duloksetyna wywiera silniejszy efekt przeciwbólowy niż milnacipran czy wenlafaksyna (Bardin i wsp., 2010). Można przypuszczać, że efekt ten związany jest z nasileniem przeżywalności dopaminergicznego przez duloksetynę (Kihara i Ikeda, 1995). Duloksetyna w badaniu na zwierzęcym modelu bólu zapalnego i neuropatycznego zmniejsza hiperalgezę i allodynię (Kuhad i wsp., 2009). Duloksetyna niedawno została zatwierdzona przez FDA do leczenia bólu neuropatycznego w cukrzycy (Dworkin i wsp., 2007; Lunn

i wsp., 2009). Badania przedkliniczne potwierdziły również przeciwbólowe działanie milnacipranu i wenlafaksyny. Działanie przeciwbólowe obu leków można odwrócić stosując parachlorophenylalaninę lub  $\alpha$  metyl-para tyrozynę, inhibitory 5HT i NA (Marchand i wsp., 2003; Onal i wsp., 2007).

W niektórych badaniach przedklinicznych sugeruje się, że przebieżność NA pełni ważniejszą rolę niż 5HT w łagodzeniu bólu (Max i wsp., 1992). Potwierdziły to badania kliniczne, w których leki o podwójnym mechanizmie działania zmniejszały istotnie ból neuropatyczny, a podczas stosowania SSRI nie obserwowano takiego efektu (Staiger i wsp., 2003). Na podstawie przeglądu badań Fishbain zaobserwował, że LPD o podwójnym mechanizmie działania są bardziej skuteczne niż selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NARI), które z kolei wykazują lepsze działanie przeciwbólowe niż SSRI (Fishbain, 2000).

TLPD pomimo, że są skuteczne w leczeniu somatycznych objawów depresji, w tym objawów bólowych, nie są tak chętnie stosowane w praktyce z powodu licznych objawów ubocznych (Barkin i Fawcett, 2000; Send-up i Jensen, 1999). Leki przeciwdepresyjne nowej generacji mają znacznie korzystniejszy profil działań ubocznych, ale nie są tych działań pozbawione. Wspólne objawy uboczne dla leków z grupy SSRI to: najczęściej przemijające nudności, biegunka lub zaparcia, suchość w ustach, bezsenność, lęk, niekiedy nadmierna senność, przyrost masy ciała i dysfunkcje seksualne.

Profil tolerancji SNRI jest zbliżony do SSRI, w przypadku wenlafaksyny działaniem ubocznym jest dodatkowo wzrost skurczowego ciśnienia krwi (Schatzberg, 2007; Papakostas, 2010).

#### **1.8.5.1. Wenlafaksyna**

Struktura chemiczna cząsteczki wenlafaksyny jest podobna do struktury tramadolu – syntetycznego opioidowego leku przeciwbólowego. Interesujące jest to, że tramadol, poza agonistycznym działaniem na receptory opioidowe, hamuje także wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny. Pierwsze doniesienie kazuistyczne dotyczące analgetycznego działania wenlafaksyny opublikowano w 1996 roku (Songer i Schulte 1996).

Wenlafaksyna blokuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny oraz w znacznie mniejszym stopniu dopaminy (Muth i wsp., 1986). Działanie leku pozbawione jest efektu postsynaptycznego, blokuje natomiast kanały sodowe.

W działaniu przeciwbólowym wenlafaksyny kluczową rolę odgrywa metabolizm leku. Wenlafaksyna jest inhibitorem wychwyty zwrotnego 5HT i słabym NA, w porównaniu

z milnacipranem czy duloksetyną, natomiast jej metabolit o-desmetylowenlafaksyna znacznie potencjalizuje analgetyczny efekt wenlafaksyny. Przypuszcza się, że efekt przeciwbólowy leku jest najsilniejszy wówczas, kiedy wenlafaksyna działa jak podwójny inhibitor wychwytu zwrotnego. Potwierdzają to badania na zwierzętach. W teście formalinowym działanie przeciwbólowe wenlafaksyny uzależnione było od dawki. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że wenlafaksyna w niskich dawkach  $\leq 10$  mg/kg mc działa podobnie do SSRI, natomiast w wyższym stężeniu,  $\geq 30$  mg/kg mc, działa jak inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Pedersen i wsp., 2005).

Badanie na modelu zwierzęcym wykazało, że efekt przeciwbólowy wenlafaksyny związany jest z jej działaniem na układ noradrenergiczny (potencjalizacja analgezji przez klonidynę – agonistę receptorów  $\alpha_2$  noradrenergicznych, inhibicja przez antagonistę – johimbine) oraz opioidowy (receptory  $\delta$  i  $\kappa$ ) (Schreiber i wsp., 1999).

Badanie randomizowane dotyczące oceny efektu analgetycznego wenlafaksyny na ludzkim modelu doświadczalnym potwierdziło, że powoduje ona podniesienie progu bólowego na elektryczną stymulację nerwu łydkowego i progu, przy którym ból wzrasta. Nasilenie przeciwbólowego działania leku korelowało z jego stężeniem w surowicy (Enggaard i wsp., 2001). Wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę ma działanie zbliżone do SSRI i nie różni się od placebo w redukcji natężenia bólu. Tym niemniej dawki 150 i 225 mg/dobę istotnie wpływają na zmniejszenie natężenia objawów bólowych (Kunz i wsp., 2000).

Na podstawie analizy zbiorczej 31 badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby porównano skuteczność wenlafaksyny z SSRI. SSRI okazały się znacząco mniej skuteczne w leczeniu somatycznych objawów związanych z depresją. W szczególności proporcja pomiędzy pacjentami, którzy uzyskali pełną remisję objawów somatycznych była znacząco wyższa w grupie leczonej wenlafaksyną niż SSRI (Entsuah i Gao, 2002).

Badania kliniczne potwierdziły zależną od dawki skuteczność wenlafaksyny w leczeniu polineuropatii cukrzycowej (Rowbotham i wsp., 2004; Sumpton i Moulin, 2001), a także skuteczność w polineuropatiach o różnej etiologii, za wyjątkiem neuralgii pozapalne spowodowanej wirusem Herpes Simplex (Dworkin i wsp., 2007). W leczeniu bólu neuropatycznego skuteczność wenlafaksyny jest porównywalna z amitryptyliną (Kiayias i wsp., 2000) oraz imipraminą (Sindrup i wsp., 2003).

Badania przeprowadzone w grupie pacjentów cierpiących z powodu bólu o różnej etiologii, z użyciem wenlafaksyny, analizujące jej działanie przeciwbólowe, wykazały jej 72% skuteczność w leczeniu bólu (Galvez i wsp., 2004). W badaniach otwartych potwierdzono skuteczność wenlafaksyny w leczeniu fibromialgii (Sayar i wsp., 2003),



przewlekłego napięciowego bólu głowy i migrenowego bólu głowy (Grothe i wsp., 2004). Wenlafaksyna w dawce 150/dobę podawana w celu profilaktyki napadów migreny okazała się skuteczniejsza niż placebo oraz równie skuteczna jak amitrytylina, ale lepiej tolerowana (Bulut i wsp., 2004).

Pomimo, że dolegliwości bólowe o niewyjaśnionej etiologii występują u większości pacjentów z rozpoznaniem depresji, to bardzo mało jest badań, w których ocenia się skuteczność leku przeciwdepresyjnego w leczeniu bólu u pacjentów z depresją, traktowanego jak jej somatyczny objaw. Tymczasem analizując wyniki badań dotyczących leczenia depresji, w tym jej objawów somatycznych Fava i wsp. (2004) zauważyli, że wśród pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zakresie nasilenia bólu istotnie częściej dochodziło do remisji depresji (Fava i wsp., 2004b).

Roczna obserwacja chorych na depresję leczonych wenlafaksyną potwierdziła zmniejszenie nasilenia depresji ocenianej za pomocą skali HAM-D oraz towarzyszącego jej bólu (Bradley i wsp., 2003).

#### Podsumowanie

Skuteczność TLPD w leczeniu objawów bólowych towarzyszącym różnym stanom chorobowym została dobrze udowodniona, badania dotyczące przeciwbólowego działania SSRI są mniej liczne, a ich wyniki często dwuznaczne. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań dotyczących działania przeciwbólowego SNRI sugerują, że leki z tej grupy mogą stanowić alternatywę w stosunku do TLPD. SNRI wykazują znacznie lepszą tolerancję i profil bezpieczeństwa. Brakuje jednak badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki

z grupy SNRI z SSRI i TLPD. Do dnia dzisiejszego nie opublikowano jeszcze wyników randomizowanych badań klinicznych porównujących leki przeciwdepresyjne z trzech grup. Przy braku dowodów na przewagę skuteczności którejkolwiek z grup wykorzystuje się wyniki metaanaliz w celu zbadania różnic pomiędzy poszczególnymi grupami (Anderson, 2000).

## 1.9. Metody badania bólu

Ból jest nieprzyjemnym odczuciem i przeżyciem emocjonalnym, wyrażanym przez pacjenta w sposób indywidualny. Ze względu na fakt, że ból jest doznaniem wielowymiarowym, indywidualnym dla każdego człowieka, nie jest możliwa jego bezpośrednia i obiektywna ocena. Obecnie stosuje się metody subiektywne oparte na informacjach werbalnych i niewerbalnych, opisujące cechy kliniczne bólu. Głównym celem skali jednowymiarowej jest ustalenie stopnia nasilenia bólu w różnych punktach czasowych oraz skuteczności stosowanego leczenia przeciwbólowego. Skale jednowymiarowe oceniają zatem tylko sensoryczny aspekt bólu. Najczęściej stosuje się skalę numeryczną, skalę wzrokowo-analogową oraz skalę słowną. W ocenie nasilenia bólu u dzieci i osób z ograniczonymi funkcjami poznawczymi można stosować skalę obrazkową (przedstawiającą różne wyrazy twarzy). Skale wielowymiarowe opracowano w postaci kwestionariuszy, służących równocześnie do oceny stopnia nasilenia bólu oraz wpływu bólu przewlekłego na różne aspekty funkcjonowania chorego, aktywność fizyczną, samopoczucie i jakość życia zależną od stanu zdrowia. Są to skale bardziej złożone, a ich wypełnienie wymaga znacznie więcej czasu, dlatego są stosowane u wybranych pacjentów, najczęściej w poradniach specjalizujących się w leczeniu bólu.

Skala słowna (VRS – ang. Verbal Rating Scale) oparta jest na ocenie bólu w sposób opisowy. Zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu. Skala czterostopniowa: 0 – brak bólu, 1 – ból lekki, 2 – ból silny, 3 – ból nie do zniesienia. Skala pięciostopniowa (skala Likerta): 1 – bardzo małe nasilenie, 2 – małe nasilenie, 3 – średnie nasilenie, 4 – duże nasilenie, 5 – bardzo duże nasilenie. Zazwyczaj stosuje się skalę 1-5, czasami w ogóle pomija się numerację. Jej największą wadą jest niejednoznaczność określeń nasilenia bólu, które poszczególni chorzy mogą różnie rozumieć. Pacjenci zgłaszają czasem trudność z przyporządkowaniem gotowych określeń do swojej percepcji bólu. Skala ta rzadko znajduje zastosowanie w badaniach naukowych ze względu na tendencję chorych do unikania wartości skrajnych.

Skala numeryczna (NRS – ang. numerical rating scale) to 11-stopniowa (0-10) skala. Pacjent wskazuje odpowiednią cyfrę, która określać ma ból, jaki w danej chwili odczuwa, przy czym cyfra 0 określa brak bólu, a 10 najgorszy ból, jaki pacjent może sobie wyobrazić. Wyrażenie nasilenia bólu w wartościach numerycznych pozwala na porównywanie ich w badaniach kontrolnych u pojedynczego chorego jak i porównaniach międzypersonalnych.

Metoda ta ze względu na swoją prostotę oraz uniwersalne zastosowanie jest jednym z najpowszechniej stosowanych narzędzi pomiaru natężenia dolegliwości bólowych.

Skala wzrokowo-analogowa (VAS – ang. visual analogue scale) to odcinek linii prostej o długości 10 cm. Określanie natężenia bólu przy pomocy tej skali polega na zaznaczeniu przez badanego punktu na linii np. gdzie wartości 0 przypisuje się całkowity brak bólu, a 10 najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić. Zaznaczonemu punktowi na całej długości skali odpowiada aktualne wyobrażone nasilenie dolegliwości bólowych osoby badanej. Osoba przeprowadzająca badanie, przy użyciu linijki, dokonuje pomiaru odcinka, który utworzony został przez punkty: 0 – początek skali i miejsce, w którym postawiony został przez pacjenta znacznik. Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego.

Skala graficzna opisowa, gdzie chory za pomocą odpowiednio dobranych obrazków przedstawia odczuwany w danej chwili ból, znajduje najczęściej zastosowanie w badaniach dzieci, ponieważ w łatwy sposób daje możliwość zobrazowania występujących doznań.

Kwestionariusz bólu McGilla (ang. McGill Pain Questionnaire) opracowany przez kanadyjskiego psychologa Ronalda Melzacka (Melzack, 1997), w celu oceny ilościowej i jakościowej doznań bólowych. Jest kwestionariuszem wielowymiarowym i pozwala na określenie emocjonalnego aspektu doznań chorego, umożliwiając całościową ocenę jego stanu z uwzględnieniem elementów funkcjonowania psychicznego. Jest to jeden z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w specjalistycznych poradniach leczenia bólu. Pozwala również nadzorować przebieg leczenia pacjenta z bólem przewlekłym, włącznie ze zmianami emocjonalnymi. Kwestionariusz składa się z rysunku bólu, skali NRS oraz 78 przymiotników odnoszących się do sensorycznego, emocjonalnego i poznawczego aspektu doznań bólowych, podzielonych na 4 grupy, dotyczących lokalizacji, charakteru, częstotliwości i natężenia bólu. Osoba badana dokonuje wyboru słów, które w sposób najlepszy obrazują aktualne jej odczucie. Kwestionariusz McGilla definiuje osiem podstawowych typów bólu, za pomocą słów opisowych: neuralgia po półpaścu, bóle fantomowe po amputacji kończyny, ból zęba, bóle nowotworowe, niektóre rodzaje bólów głowy, bóle artretyczne, porodowe i miesiączkowe. Polską wersję kwestionariusza bólu McGilla-Melzacka opracował Sedlak, dzieląc 78 słów na 20 grup uwzględniających 4 kategorie: sensoryczną (siła, dynamika i jakość bólu), emocjonalną, ogólną i dodatkową (mieszaną) (Dobrogowski, 1996).

W piśmiennictwie opisane zostały problemy i trudności w wykorzystaniu wymienionego kwestionariusza. Ze względu na brak ograniczeń w zakresie ilości wybieranych słów, pacjenci mogą dokonywać wyboru większej ilości określeń dotyczących ich dolegliwości lub też ze względu na trudności ze zrozumieniem ich znaczenia, nie wybierać ich wcale, doprowadzając tym samym do zafałszowania wyników badań.

Skala słowna, numeryczna, graficzna oraz VAS wykorzystywane są do oceny stopnia natężenia bólu. Do najbardziej popularnych należy skala VAS, która posiadając bezwzględne zero, umożliwia mierzenie ilości cech większych lub mniejszych w grupach poddanych analizie. W stosunku do skal deskryptywnych minimalizuje wpływ wcześniejszych odpowiedzi respondentów na pytania (efekt zapamiętywania). Ocena natężenia cechy jest maksymalnie zrelatywizowana w stosunku do subiektywnych odczuć respondenta (nie narzuca wyboru między sugerowanymi odpowiedziami). Wykorzystywana 11-stopniowa skala NRS cechuje się wystarczającym zróżnicowaniem udzielanych odpowiedzi. Zastosowanie skali NRS wydaje się być u młodzieży bardziej słuszne, ponieważ odniesienie się w tej grupie wiekowej do liczb jest łatwiejsze. Skala słowna z kolei nie daje dobrych możliwości porównań statystycznych z innymi, ponieważ poszczególne określenia mogą być różnie interpretowane i nie zawsze odpowiadają tym, którymi chorzy opisują swoje dolegliwości.

## 2. Cel i założenia pracy

Objawy bólowe stanowią częsty element obrazu klinicznego depresji. W patogenezie zarówno depresji i towarzyszących jej objawów bólowych istotne znaczenie przypisuje się zaburzeniom przekaźnictwa w neuronach serotonergicznym i noradrenergicznym, a także substancjom neuropeptydowym. Zmniejszenie aktywności wstępujących szlaków serotonergicznym (5HT) i noradrenergicznym (NA) jest prawdopodobnie przyczyną objawów depresji. Zstępujące szlaki 5HT i NA pełnią istotną rolę w regulacji percepcji bólu poprzez hamowanie przewodzenia impulsacji nocyceptywnej w rdzeniu przedłużonym.

Badania bólu na modelach zwierzęcych wskazują, że leki o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, milnacipram) oraz selektywne inhibitory wychwyty noradrenaliny są skuteczniejsze od selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.

Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań nad wpływem leków o podwójnym mechanizmie działania (wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipram) na objawy bólowe w depresji wiadomo o ich korzystnym wpływie. Natomiast porównanie skuteczności leków o działaniu serotonergicznym, noradrenergicznym i podwójnym serotonergicznym i noradrenergicznym nie było jak dotąd przedmiotem osobnych badań.

Celem pracy jest

1. Porównanie wpływu escitalopramu (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny) oraz nortryptyliny (trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego o działaniu noradrenergicznym) i wenlafaksyny (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) na nasilenie objawów bólowych u chorych na depresję.
2. Ocena zależności między występowaniem objawów bólowych w epizodzie depresji, a efektem terapeutycznym badanych leków.

## **2.1. Hipotezy badawcze**

1. Objawy bólowe występują u znacznego odsetka chorych na depresję.
2. Wpływ wenlafaksyny na objawy depresji jest większy w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną.
3. Wpływ wenlafaksyny na objawy bólowe w depresji jest większy w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną, a nortryptyliny w większy w porównaniu z escitalopramem.
4. Występowanie objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego stanowi czynnik predykcyjny uzyskania gorszych efektów terapeutycznych po 8 tygodniach stosowania escitalopramu, nortryptyliny lub wenlafaksyny, wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania remisji po 8 tygodniach leczenia.

### **3. Materiał i metoda**

#### **3.1. Osoby badane**

W badaniu uczestniczyło 90 pacjentów (64 kobiety i 26 mężczyzn) z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, w wieku 18-70 lat (średnia wieku 40,11 +/- 12,05). Rozpoznanie ustalano według kryteriów diagnostycznych DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association; 1994) oraz ICD-10 (The ICD – 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, 1992). Weryfikację rozpoznania przeprowadzono u każdego z pacjentów przy użyciu badania SCAN (Schemat Badania Klinicznego w Neuropsychiatrii – Schedules for Human Assessment i Neuropsychiatrii v.2.1, WHO 1999).

Badaniami objęto 49 chorych z rozpoznaniem pierwszym epizodem depresji (F32) oraz 41 pacjentów z kolejnym epizodem depresji w wywiadzie, z czego 17 spełniało kryteria zaburzeń depresyjnych nawracających (F33). Rekrutacją objęci zostali pacjenci z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu oraz z Poradni Zdrowia Psychicznego na terenie województwa wielkopolskiego.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszystkie osoby wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

Wszyscy pacjenci z grupy leczonej escitalopramem lub nortryptyliną uczestniczyli w Badaniu Farmakogenomicznym Leków Przeciwdepresyjnych (GENDEP), wielośrodkowym badaniu farmakogenetycznym, randomizowanym, którego celem było ustalenie klinicznych i genetycznych uwarunkowań związanych z odpowiedzią terapeutyczną i działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych, o działaniu serotonergicznym (escitalopram) i działaniu noradrenergicznym (nortryptylina). Chorzy kwalifikowani do grupy leczonej wenlafaksyną nie uczestniczyli w Badaniu GENDEP (Genome based Therapeutic Drugs for Depression), ale spełniali takie same kryteria kwalifikujące do badania jak ci, którzy leczeni byli escitalopramem i nortryptyliną.

### **3.1.1. Kryteria włączenia do badania**

Ustalono zostały następujące kryteria włączenia:

1. Ukończone 18 lat.
2. Zgoda na udział w badaniu.
3. Obecność objawów epizodu depresji o nasileniu co najmniej 18 punktów w skali depresji HAM-D i / lub MADRS.

### **3.1.2. Kryteria wykluczenia z badania**

Do kryteriów wykluczenia należały:

1. Cięża i okres karmienia.
2. Diagnoza zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
3. Schizofrenia u pacjenta lub jego krewnych I stopnia.
4. Obecność objawów psychiatrycznych.
5. Uzależnienie od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych.
5. Niestabilny stan somatyczny (ciężka choroba somatyczna przebiegająca z bólem).

## **3.2. Ocena psychometryczna nasilenia depresji i bólu**

Nasilenie depresji oceniano przy pomocy skali depresji Hamiltona (HAM-D) (Hamilton 1960) oraz skali Montgomery-Åsberg (MADRS) (Montgomery i Åsberg, 1979), a także przy użyciu skali samooceny depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI) (Beck, 1961) przed rozpoczęciem leczenia (w dniu „0”) oraz w 14, 28, 42, 56 dniu badania.

Nasilenie dolegliwości bólowych oraz ich lokalizację przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie zażywania leku przeciwdepresyjnego oceniano przy pomocy analogowej skali nasilenia bólu (VAS). Skala ta jest powszechnie stosowanym narzędziem. Osoba proszona była o zaznaczenie nasilenia występowania objawów zlokalizowanych w skali od 0 do 10 cm, gdzie 0 oznaczało brak bólu, a 10 najbardziej dotkliwy ból jaki można sobie wyobrazić występujący czasie ostatnich 24 godzin. W ten sposób na osobnych skalach proszono o zaznaczenie bólu w różnych częściach ciała (głowa, szyja, klatka piersiowa, brzuch, kończyny górne, kończyny dolne). Wyniki wszystkich dni tygodnia sumowano, dzieląc



następnie przez 7 (wartości średnie z tygodnia). Obliczano także liczbę objawów bólowych zgłaszanych przez chorego w ciągu tygodnia oraz liczbę dni w tygodniu, w których badany skarżył się na ból.

### **3.3. Sposób przeprowadzenia badania**

Przed włączeniem do badania chorzy oceniani byli przy pomocy SCAN, następnie metodą randomizacji (losowania dokonywano komputerowo) przydzielani byli do grupy leczonej escitalopramem lub nortryptyliną. Do grupy leczonej wenlafaksyną randomizacji dokonano metodą losowania kopert. W kolejnych dniach 0, 14, 28, 42, 56 oceniano nasilenie depresji przy pomocy skal BDI, HAM-D, MADRS oraz obecność i nasilenie bólu. Oceniając objawy bólowe brano pod uwagę ich lokalizację oraz nasilenie bólu w skali VAS.

Aby ocenić stopień uzyskanej w badaniu poprawy klinicznej, porównywano wyniki uzyskane przed włączeniem leczenia (D0), z kolejnymi wynikami otrzymanymi podczas trwania badania.

### **3.4. Leczenie farmakologiczne**

Do badania wybrano trzy leki przeciwdepresyjne o odmiennym mechanizmie działania: escitalopram, nortryptylinę i wenlafaksynę. Escitalopram jest wysoce selektywnym inhibitorem transportera serotoniny bez wpływu na wychwyt zwrotny noradrenaliny (Sánchez i wsp 2003b). Nortryptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, który charakteryzuje się zdecydowanie większym (około 100 razy) powinowactwem do transportera noradrenaliny niż serotoniny (Sánchez i Hyttel, 1999). Wenlafaksyna jest inhibitorem wychwyty zwrotnego 5HT, w dawkach powyżej 150 mg na dobę, także hamuje wychwyt zwrotny NA (Harvey i wsp. 2000).

W dniu przystąpienia do badania pacjenci nie pobierali leków przeciwdepresyjnych. Od osób przyjmujących wcześniej fluoksetynę lub inhibitory monoamino oksydazy wymagano dwutygodniowej przerwy (wash-out) w leczeniu, przed przystąpieniem do badania.

Escitalopram podawano w dawce początkowej 10 mg i w ciągu pierwszych 2 tygodni, jeżeli nie było nasilonych działań ubocznych, dawkę zwiększano do 15 mg na dobę. Jeżeli

stan kliniczny pacjenta wymagał intensywnego leczenia dawkę można było zwiększyć do 20 mg na dobę a w uzasadnionych klinicznie przypadkach do 30 mg na dobę.

Farmakoterapię nortryptyliną rozpoczynano od dawek 50 mg na dobę i zwiększano do dawki docelowej 100 mg na dobę w ciągu pierwszych 2 tygodni, jeżeli nie obserwowano niekorzystnych działań ubocznych dawka mogła być dalej zwiększona do 150 mg na dobę (do 200 mg, jeżeli stan kliniczny pacjenta wymagał leczenia wyższą dawką).

Leczenie wenlafaksyną XR rozpoczynano od dawki 75 mg na dobę przez pierwsze 4 dni a następnie dawkę zwiększano do 150 mg na dobę z możliwością dalszego zwiększenia dawki do 225 mg na dobę po dwóch tygodniach leczenia. Dobór maksymalnej dawki uzależniano od stanu klinicznego pacjenta, (nasilenia depresji) oraz działań ubocznych w czasie przyjmowania leku.

Pacjenci objęci badaniem nie stosowali żadnych innych leków psychotropowych w trakcie jego trwania. Dopuszczalne było sporadyczne przyjmowanie leków nasennych lub przeciwbólowych (paracetamolu, ibuprofenu lub pyralginy). Każdorazowo wymagano od pacjenta odnotowania przyjęcia takiego leku.

### **3.5. Ocena skuteczności leczenia**

Końcowe efekty leczenia oceniano na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów: remisję zdefiniowano jako zmniejszenie nasilenia depresji wg skali Hamiltona poniżej 7 punktów ( $HAM-D \leq 7$ ). Poprawę jako zmniejszenie nasilenia depresji o co najmniej 50% w porównaniu z D0.

### 3.6. Analiza statystyczna

Zebrane parametry poddano analizie statystycznej w celu wyznaczenia różnic w badanych grupach, bądź określenia siły zależności pomiędzy badanymi cechami. Badane cechy pochodzące ze skali interwałowej porównywano przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji. Założenie normalności rozkładów sprawdzano przy pomocy testu Shapiro-Wilka natomiast jednorodność wariancji sprawdzano testem Levene'a.

Do porównania dwóch grup w skali porządkowej wykorzystano test U Manna-Whitney'a. Dla porównywania więcej niż dwóch grup wykorzystano test Kruskala-Wallis'a dla zmiennych niepowiązanych oraz test Friedmanna dla zmiennych powiązanych; w przypadku uzyskania statystycznie istotnej różnicy badane grupy poddano dalszej analizie testami „post hoc” (test Dunn'a) w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Badając zależności pomiędzy cechami określonymi w skali nominalnej wykorzystano test niezależności chi-kwadrat. W przypadku małych licznosci obserwowanych lub licznosci zerowej w jednej lub więcej podgrup wykorzystano dokładny test Fishera dla tabel 2x2 lub test Fishera-Freemana-Haltona dla tabel większych niż 2x2.

Badanie zależności pomiędzy badanymi cechami analizowano przy pomocy współczynnika korelacji rangowej Spearmana. Jego istotność sprawdzano przy pomocy testu t-studenta.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ . Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.0 firmy StatSoft lub programu StatXact 3.0 firmy Cytel Software Corporation.

## 4. Wyniki badań

### 4.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy

Do badania zakwalifikowano 90 osób, z czego 30 badanych otrzymywało escitalopram, 30 nortryptylinę a kolejnych 30 wenlafaksynę. Z przedstawionych danych wynika, że w badaniu uczestniczyło więcej kobiet (71%) niż mężczyzn. Odzwierciedla to zjawisko częstszego występowanie depresji u kobiet (tab.2). Średnia wieku badanej grupy wynosiła 41 lat. Grupy statystycznie nie różniły się wiekiem (tab.3).

TABELA 2. Charakterystyka demograficzna badanej grupy – płeć.

	Kobiety	Mężczyźni	Razem
Ogółem	64 (71,11%)	26 (28,88%)	90
Escitalopram	26 (86,66%)	4 (13,33%)	30
Nortryptylina	18 (60,0%)	12 (40,0%)	30
Wenlafaksyna	20 (66,6%)	10 (33,33%)	30

TABELA 3. Charakterystyka demograficzna badanej grupy – wiek.

Wiek (lata)	Cała grupa N=90	Escitalopram N=30		Nortryptylina N=30		Wenlafaksyna N=30		Istotność Różnicy p
	Średnia ±SD	Średnia ±SD	Zakres	Średnia ±SD	Zakres	Średnia ±SD	Zakres	
	41,11 12,0	41,3 12,3	21-70	38,7 11,5	18-59	40,3 12,4	21-64	NS

Analiza wariancji ANOVA

SD – odchylenie standardowe,

NS – różnica nieistotna statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 4. Charakterystyka kliniczna badanych (długość choroby, liczba przebytych epizodów depresji).

	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
Długość choroby	4,27 SD 5,85	4,23 SD 5,36	4,11 SD 5,66	4,47 SD 6,65	NS
Liczba epizodów	1,82 SD 1,17	2,03 SD 1,18	1,83 SD 1,34	1,60 SD 0,96	NS
Liczba chorych z 1 epizodem	49 (54,44%)	12 (40%)	18 (60%)	19 (63,33%)	NS
Liczba chorych z 2 epizodami	24 (26,66%)	11 (36,67%)	6 (20%)	7 (23,33%)	NS
Liczba chorych z 3 epizodami	6 (6,66%)	3 (10%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	NS
Liczba chorych z 4 epizodami	7 (7,77%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	3 (10%)	NS
Liczba chorych z 5 epizodami	3 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	0 (0%)	NS
Liczba chorych z 6 epizodami	1 (1,11%)	0 (0%)	1 (3,33%)	0 (0%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

Badane grupy chorych przed rozpoczęciem badania nie różniły się długością choroby oraz ilością przebytych epizodów depresji.

TABELA 5. Nasilenie depresji wg skali depresji Hamiltona (HAM-D), skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) oraz skali depresji Becka (BDI) w dniu 0.

		Cała grupa N 90	Escitalopram (L1) N=30	Nortryptylina (L2) N= 30	Wenlafaksyna (L3) N= 30	P L1 vs L2vs L3
HAM-D 0	Średnia	25,5	26,0	25,0	25,5	NS
	± SD	4,4	4,8	6,8	4,3	
	Medana	25,0	27,0	23,0	25,0	
	Rozstęp	33,0	18,0	33,0	17,0	
MADRS 0	Średnia	30,1	31,4	29,8	29,3	NS
	± SD	7,5	7,2	8,4	6,8	
	Medana	29,0	31,0	27,5	28,0	
	Rozstęp	34,0	27,0	34,0	26,0	
BDI 0	Średnia	31,5	32,9	29,9	31,3	NS
	± SD	9,8	9,6	10,6	9,8	
	Medana	32,0	33,0	28,0	31,5	
	Rozstęp	40,0	40,0	38,0	36,0	

Test Kruskala-Wallisa

NS różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

W badanych grupach chorych leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną nie stwierdzono różnic nasilenia depresji ocenianej przy pomocy zastosowanych skal psychometrycznych w dniu rozpoczęcia badania. Średnie nasilenie depresji na początku badania w całej grupie wynosiło 30,1 w skali Montgomery-Åsberg (MADRS) i 25,5 w skali depresji Hamiltona (HAM-D). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli powyżej.

## 4.2. Ocena objawów bólowych w dniu rozpoczęcia badania

Wstępna ocena objawów bólowych miała miejsce przed rozpoczęciem leczenia (D0). Ich ogólne nasilenie, a także nasilenie w poszczególnych częściach ciała (głowa, szyja, klatka piersiowa, brzuch, kończyny górne i dolne) oceniane przy pomocy skali VAS nie różniły się w badanych grupach. Wśród zgłaszanych objawów dominowały skargi na ból głowy, których nasilenie było większe, w porównaniu z bólem, który dotyczył innych części ciała. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 6.

Oceniano także liczbę objawów bólowych zgłaszanych przez chorych (głowa, szyja, klatka piersiowa, brzuch, kończyny górne i dolne), co daje możliwość zgłoszenia maksymalnie 6 objawów bólowych przez każdą z badanych osób). Z przeprowadzonego badania wynika, że tylko 11% badanych w dniu 0 nie zgłaszało skarg na ból. U pozostałych występował co najmniej 1 rodzaj bólu. Badane grupy chorych nie różniły się pod względem liczby objawów bólowych w dniu przystąpienia do badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 7.

Ocenie poddano także odsetek chorych zgłaszających ból w poszczególnych częściach ciała oraz ilość dni w tygodniu poprzedzającym badanie, w czasie których badani odczuwali ból. Z zestawienia wynika, że chorzy najczęściej zgłaszali bóle głowy (bez bólu 28,88% z bólem 71,12%). U 26,66% badanych ból głowy występował codziennie. Rzadziej ból lokalizowano w klatce piersiowej (z bólem 26,67% bez bólu 73,33%), w okolicy brzucha (z bólem 26,67% bez bólu 73,33%), w okolicy szyi (z bólem 23,34%, 76,66% bez bólu), w kończynach dolnych (z bólem 15,66%, bez bólu 84,33%), w kończynach górnych (z bólem 10%, bez bólu 90%). Częstość występowania objawów bólowych (głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha, kończyn górnych, kończyn dolnych) nie różniła się istotnie w żadnej z badanych grup przed rozpoczęciem badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 8 – 13.

TABELA 6. Nasilenie bólu oceniane przy pomocy skali VAS w dniu przystąpienia do badania (D0).

Nasilenie bólu		Cała grupa N= 90	Escitalopram (L1) N= 30	Nortryptylina (L2) N= 30	Wenlafaksyna (L3) N =30	p L1 vs L2 vs L3
VAS całk.	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	5,46 6,02 3,82 27,14	6,68 7,64 5,15 27,14	4,56 4,61 3,00 19,40	5,69 4,73 4,21 18,99	NS
VAS głowa	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	2,71 3,16 1,28 10,00	3,12 3,33 1,43 10,00	1,69 2,43 0,21 8,6	3,33 3,47 2,28 10,00	NS
VAS szyja	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	0,95 2,13 0,00 8,96	0,88 2,32 0,00 8,00	0,21 0,58 0,00 2,00	1,75 2,64 0,00 8,96	NS
VAS klatka	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	0,86 2,13 0,00 10,00	1,09 2,27 0,00 8,00	0,79 2,17 0,00 8,00	0,69 1,99 0,00 8,00	NS
VAS brzuch	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	0,63 1,49 0,00 8,00	0,96 1,87 0,00 8,00	0,32 0,79 0,00 3,34	0,60 1,59 0,00 7,00	NS
VAS kończyny górne	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	0,32 1,28 0,00 8,00	0,25 1,27 0,00 7,00	0,17 0,91 0,00 5,00	0,53 1,59 0,00 8,00	NS
VAS kończyny dolne	Średnie ±SD Mediana Rozstęp	0,53 1,65 0,00 10,00	0,49 1,86 0,00 7,00	0,53 1,65 0,00 7,00	0,57 1,49 0,00 10,00	NS

Test Kruskala-Wallis

NS różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )



TABELA 7. Liczba objawów bólowych zgłaszanych w dniu przystąpienia do badania (D0).

Całkowita liczba objawów bólowych w D0	Cała grupa N= 90 (100%)	Escitalopram (L1) N= 30 (100%)	Nortryptylina (L2) N =30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N =30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	10 (11,11%)	5 (16,67%)	4 (13,33%)	1 (3,33%)	NS
1	31 (34,44%)	8 (26,67%)	10 (33,33%)	13 (43,33%)	NS
2	24 (26,66%)	8 (26,67%)	8 (26,67%)	8 (26,67%)	NS
3	20 (22,22%)	6 (20,00%)	8 (26,67%)	6 (20,00%)	NS
4	3 (3,33%)	2 (6,67%)	0	1 (3,33%)	NS
5	1 (1,11%)	1 (3,33%)	0	0	NS
6	1 (1,11%)	0	0	1 (3,33%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 8. Częstość występowania bólów głowy w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania (0 – brak objawów bolowych, 1 – 7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów głowy w D0	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	26 (28,88%)	6 (20%)	10 (33,33%)	10 (33,33%)	NS
1	13 (14,44%)	7 (23,33%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	NS
2	7 (7,77%)	1 (3,33%)	3 (10%)	3 (10%)	NS
3	7 (7,77%)	5 (16,67%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	NS
4	10 (11,11%)	2 (6,67%)	5 (16,67%)	3 (10%)	NS
5	2 (2,22%)	0	2 (6,67%)	0	NS
6	1 (1,11%)	1 (3,33%)	0	0	NS
7	24 (26,66%)	8 (26,67%)	5 (16,67%)	11 (36,67%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 9. Częstość występowania bólów szyi w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania. (0-bark objawów bolowych, 1-7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów szyi w D0	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	69 (76,66%)	25 (83,33%)	25 (83,33%)	19 (63,33%)	NS
1	1 (1,11%)	0	0	1 (3,33%)	NS
2	5 (5,55%)	1 (3,33%)	3 (10%)	1 (3,33%)	NS
3	2 (2,22%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	0	NS
4	0	0	0	0	NS
5	0	0	0	0	NS
6	0	0	0	0	NS
7	13 (14,44%)	3 (10%)	1 (3,33%)	9 (30%)	NS

Test Kruskala-Wallisa

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 10. Częstość występowania bólów w okolicy klatki piersiowej w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania (0-bark objawów bolowych, 1-7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów klatki piersiowej w D0	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	66 (73,33%)	21 (70,00%)	22	23	NS
1	6 (6,66%)	2 (6,67%)	4	0	NS
2	2 (2,22%)	1 (3,33%)	0	1 (3,33%)	NS
3	4 (4,44%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	NS
4	1 (1,11%)	0	0	1 (3,33%)	NS
5	1 (1,11%)	1 (3,33%)	0	0	NS
6	0	0	0	0	NS
7	10 (11,11%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	4 (13,33%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 11. Częstość występowania bólów brzucha w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania (0-bark objawów bolowych, 1-7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów brzucha w D0	Cała grupa N=90(100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	66 (73,33%)	20 (66,67%)	21 (70%)	25	NS
1	5 (5,55%)	1 (3,33%)	4 (13,33%)	0	NS
2	4 (4,44%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	NS
3	8 (8,88%)	5 (16,67%)	3 (10%)	0	NS
4	1 (1,11%)	0	1 (3,33%)	0	NS
5	0	0	0	0	NS
6	0	0	0	0	NS
7	6 (6,66%)	2 (6,67%)	0	4 (13,33%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

Tabela 12. Częstość występowania bólów w kończynach górnych w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania (0 – brak objawów bolowych, 1 – 7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów w kończynach górnych w D0	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	81 (90%)	28 (93,33%)	28 (93,33%)	25 (83,33%)	NS
1	3 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	NS
2	1 (1,11%)	0	0	1 (3,33%)	NS
3	1 (1,11%)	0	0	1 (3,33%)	NS
4	0	0	0	0	NS
5	0	0	0	0	NS
6	0	0	0	0	NS
7	4 (4,44%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	NS

Test Kruskala-Wallisa

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

Tabela 13. Częstość występowania bólów w kończynach dolnych w D0. Pomiar dotyczył wartości z tygodnia przed rozpoczęciem badania (0 – brak objawów bolowych, 1 – 7 liczba dni w tygodniu z bólem).

Częstość występowania bólów w kończynach dolnych w D0	Cała grupa N=90 (100%)	Escitalopram (L1) N=30 (100%)	Nortryptylina (L2) N=30 (100%)	Wenlafaksyna (L3) N=30 (100%)	p L1 vs L2 vs L3
0 – bez bólu	76 (84,44%)	25 (83,33%)	25 (83,33%)	26 (86,67%)	NS
1	3 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)	0	NS
2	1 (1,11%)	1 (3,33%)	0	0	NS
3	1 (1,11%)	0	1 (3,33%)	0	NS
4	2 (2,22%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	0	NS
5	0	0	0	0	NS
6	0	0	0	0	NS
7	7 (7,77%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	4 (13,33%)	NS

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

### 4.3. Ocena wpływu czynników demograficznych i klinicznych na nasilenie bólu

TABELA 14. Analiza korelacji między nasileniem bólu w D0, a wiekiem, długością choroby, ilością przeżytych epizodów depresji, długością aktualnego epizodu depresji.

Para zmiennych	Cała grupa (N=90)		Escitalopram (N=30)		Nortryptylina (N=30)		Wenlafaksyna (N=30)	
	R Spearman	p	R Spearman	p	R Spearman	p	R Spearman	p
NB(D0) & wiek	0,06	0,54	-0,04	0,82	-0,03	0,88	0,22	0,24
NB(D0) & długość choroby	0,17	0,11	0,34	0,06	-0,10	0,60	0,20	0,27
NB(D0) & ilość epizodów	0,10	0,37	0,26	0,16	-0,12	0,53	0,10	0,60
NB(D0) & długość aktualnego epizodu	-0,00	0,99	0,25	0,18	-0,04	0,82	0,09	0,63

Korelacja porządku rang Spearmana

NB – nasilenie bólu w skali VAS (cm)

Oznaczone wsp. korelacji są istotne z  $p < 0,05$

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała korelacji między nasileniem objawów bólowych w dniu rozpoczęcia badania a wiekiem badanych, długością choroby, ilością przeżytych epizodów depresji oraz długością aktualnego epizodu depresji.



TABELA 15. Porównanie nasilenia oraz liczby objawów bólowych ocenianych za pomocą skali analogowej VAS (cm) w dniu włączenia do badania (D0) i w dniu jego zakończenia (D56) u chorych z podziałem na płeć.

	Kobiety	Mężczyźni	Z	p
VAS D0	6,63 SD 6,5	4,50 SD 4,19	1,25	NS
VAS D56	0,38 SD 1,0	0,00	2,11	<0,05
Liczba objawów bólowych D0	1,92 SD 1,21	1,50 SD 1,06	1,52	NS
Liczba objawów bólowych D56	0,16 SD 0,51	0,00	2,11	<0,05

Test U Manna-Whitneya

NS różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

Nie stwierdzono zależności pomiędzy nasileniem bólu wg skali VAS w dniu 0 a płcią. Nasilenie bólu nie różniło się w dniu rozpoczęcia badania w grupach podzielonych ze względu na płeć, natomiast różnica ta jest istotna statystycznie w dniu zakończenia badania. Mężczyźni nie zgłaszali dolegliwości bólowych w dniu zakończenia badania niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku.

TABELA 16. Analiza korelacji między nasileniem bólu i ilością objawów bólowych w D0 a nasileniem depresji w skalach depresji Becka (BDI), Hamiltona (HAM-D), Montgomery-Åsberg (MADRS).

Para zmiennych	Cała grupa (N=90)		Escitalopram (N=30)		Nortryptylina (N=30)		Wenlafaksyna (N=30)	
	R Spearman	p	R Spearman	p	R Spearman	p	R Spearman	p
NB(D0) & BDI (D0)	0,16	0,14	0,27	0,19	0,01	0,96	0,12	0,52
NB(D0) & HAM D (D0)	0,15	0,16	0,18	0,34	0,18	0,34	-0,01	0,94
NB(D0) & MADRS(D0)	0,04	0,69	0,21	0,26	0,09	0,62	-0,12	0,52
IL(D0) & BDI (D0)	0,10	0,35	0,25	0,17	-0,14	0,46	0,27	0,14
IL(D0) & HAM D (D0)	0,12	0,26	0,14	0,47	-0,01	0,98	0,18	0,33
IL(D0) & MADRS(D0)	0,05	0,60	0,07	0,73	0,01	0,98	0,12	0,51

Korelacja porządku rang Spearmana

Oznaczone wsp. korelacji są istotne z  $p < 0.05$

IL – ilość objawów bólowych

NB – nasilenie bólu w skali VAS (cm)

Nie stwierdzono korelacji (dla całej badanej grupy oraz po podziale wg przyjmowanego leku) pomiędzy nasileniem bólu w skali VAS a nasileniem depresji w skali depresji Hamiltona (HAM-D), skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) oraz skali depresji Becka (BDI) w dniu rozpoczęcia badania. Nie wykazano też korelacji pomiędzy ilością zgłaszanych objawów bólowych (ból głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha, ból w kończynach górnych i dolnych) a nasileniem depresji skali depresji Hamiltona (HAM-D), skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) oraz skali depresji Becka (BDI) w dniu rozpoczęcia badania.

#### 4.4. Ocena nasilenia depresji

Ocena nasilenia depresji w grupie leczonej escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną w kolejnych tygodniach badania.

Nasilenie depresji w dniach od D0 do D14 w badanych grupach nie różniło się. Od 4 tygodnia (28 dzień badania) nasilenie depresji wg skali BDI było istotnie mniejsze ( $p=0,046$ ) u chorych leczonych wenlafaksyną w porównaniu z leczonymi escitalopramem. W 8 tygodniu (dzień 56) we wszystkich zastosowanych skalach nasilenie depresji w grupie leczonej wenlafaksyną było istotnie mniejsze niż w grupie leczonej escitalopramem. W grupie leczonej nortryptyliną wyniki były gorsze we wszystkich skalach, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 17.

Ponieważ numerycznie nasilenie depresji w grupach leczonych badanymi lekami w dniu 0 nieco różniło się, obliczono także o ile punktów zmniejszało się jej nasilenie w kolejnych dniach badania w porównaniu z wartościami sprzed leczenia, a następnie dokonano porównań międzygrupowych różnic.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że największa redukcja objawów depresji między dniem 0, a dniem 56 badania nastąpiła w grupie leczonej wenlafaksyną wg skali HAM-D ( $p=0,006$ ) oraz BDI ( $p=0,022$ ) w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną. Nie stwierdzono natomiast różnicy w redukcji nasilenia depresji pomiędzy escitalopramem a nortryptyliną.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 18.

TABELA 17. Porównanie nasilenia depresji ocenianego przy pomocy skali depresji Hamiltona (HAM-D), skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) oraz skali depresji Becka (BDI) w kolejnych dniach badania (D14, D28, D42 i D56) w grupie chorych leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną.

Nasilenie depresji		Escitalopram (L1) N=30	Nortryptylina (L2) N=30	Wenlafaksyna (L3) N=30	P L1 vs L2 vs L3
HAM-D 0	Średnie (±SD)	26,0 (4,8)	25,0 (6,8)	25,5 (4,3)	NS
	Mediana	27,0	23,0	25,0	
	Rozstęp	18,0	33,0	17,0	
MADRS 0	Średnie (±SD)	31,4 (7,2)	29,8 (8,4)	29,3 (6,8)	NS
	Mediana	31,0	27,5	28,0	
	Rozstęp	27,0	34,0	26,0	
BDI 0	Średnie (±SD)	32,9 (9,6)	29,9 (10,6)	31,3 (9,8)	NS
	Mediana	33,0	28,0	31,5	
	Rozstęp	40,0	38,0	36,0	
HAM-D 14	Średnie (±SD)	15,9 (7,3)	15,0 (7,2)	17,3 (5,9)	NS
	Mediana	17,0	13,5	17,0	
	Rozstęp	25,0	29,0	26,0	
MADRS 14	Średnie (±SD)	20,9 (9,8)	19,1 (8,5)	19,3 (6,3)	NS
	Mediana	22,0	18,5	18,0	
	Rozstęp	36,0	34,0	27,0	
BDI 14	Średnie (±SD)	23, (11,9)	20,1 (12,0)	21,1 (8,4)	NS
	Mediana	22,0	18,0	20,0	
	Rozstęp	45,0	52,0	42,0	
HAM-D 28	Średnie (±SD)	13,7 (7,0)	12,7 (9,0)	12,0 (4,5)	NS
	Mediana	15,0	12,0	12,0	
	Rozstęp	27,0	35,0	19,0	
MADRS 28	Średnie (±SD)	16,6 (9,5)	15,0 (10,3)	12,9 (5,7)	NS
	Mediana	18,5	14,5	11,5	
	Rozstęp	37,0	43,0	24,0	
<b>BDI 28</b>	Średnie (±SD)	20,9 (11,9) <b>a</b>	16,8 (12,2)	14,6 (7,9) <b>b</b>	0,046
	Mediana	20,0	14,0	12,0	
	Rozstęp	39,0	47,0	29,0	
HAM-D 42	Średnie (±SD)	12,1 (7,4)	10,9 (9,0)	7,9 (4,3)	NS
	Mediana	12,0	9,5	7,5	
	Rozstęp	25,0	38,0	19,0	
MADRS 42	Średnie (±SD)	15,0 (9,8)	12,4 (9,7)	9,8 (5,0)	NS
	Mediana	14,0	10,0	8,0	
	Rozstęp	37,0	45,0	23,0	
<b>BDI 42</b>	Średnie (±SD)	18,6 (10,83) <b>a</b>	13,8 (11,2)	10,4 (8,1) <b>b</b>	0,007
	Mediana	18,0	9,0	8,0	
	Rozstęp	41,0	49,0	30,0	
<b>HAM-D 56</b>	Średnie (±SD)	10,8 (6,2) <b>a</b>	10,4 (8,6)	6,3 (3,0) <b>b</b>	0,014
	Mediana	10,0	9,5	6,0	
	Rozstęp	25,0	38,0	10,0	
<b>MADRS 56</b>	Średnie (±SD)	12,5 (8,3) <b>a</b>	12,1 (9,1)	7,2 (3,3) <b>b</b>	0,018
	Mediana	10,0	10,0	7,0	
	Rozstęp	31,0	45,0	14,0	
<b>BDI 56</b>	Średnie (±SD)	16,13 (11,16) <b>a</b>	13,76 (11,37)	7,67 (7,2) <b>b</b>	0,005
	Mediana	15,00	11,00	6,00	
	Rozstęp	41,00	49,00	33,00	

Test Kruskala-Wallis NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 18. Porównanie różnic nasilenia depresji między dniem 0 i kolejnymi dniami badania (D14, D28, D42 i D56) w grupach leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną.

Zmiana nasilenia depresji		Escitalopram (L1) N=30	Nortryptylina (L2) N=30	Wenlafaksyna (L3) N=30	p L1 vs L2 vs L3
D0-D14 Średnie (±SD)	HAM-D	10,03 (6,9)	10,00 (6,8)	8,17 (4,3)	NS
	MADRS	10,50 (9,3)	10,70 (9,2)	9,97 (6,2)	NS
	BDI	9,83 (11,6)	9,73 (7,9)	10,23 (7,8)	NS
D0-D28 Średnie (±SD)	HAM-D	12,27 (6,5)	12,30 (9,0)	13,50 (4,2)	NS
	MADRS	14,73 (9,2)	14,87 (9,0)	16,43 (6,2)	NS
	BDI	12,00 (8,8)	13,10 (11,7)	16,77 (9,8)	NS
D0-D42 Średnie (±SD)	HAM-D	13,90 (7,3)	14,10 (9,2)	17,60 (4,2)	NS
	MADRS	16,40 (9,7)	17,43 (8,9)	19,50 (6,1)	NS
	BDI	14,27 (10,1)	16,07 (12,3)	20,93 (10,8)	NS
<b>D0-D56</b> <b>Średnie</b> <b>(±SD)</b>	<b>HAM-D</b>	15,20 (6,2) <b>a</b>	14,53 (8,5) <b>a</b>	19,20 (3,6) <b>b</b>	0,006
	MADRS	18,72 (9,4)	17,73 (8,8)	22,10 (6,2)	NS
	<b>BDI</b>	16,73 (9,4) <b>a</b>	16,13 (13,0) <b>a</b>	23,67 (11,1) <b>b</b>	0,022

Test Kruskala-Wallis

NS – różnica statystycznie nieistotna ( $p > 0,05$ )

TABELA 19. Liczba (%) badanych, którzy uzyskali poprawę w 8 tygodniu badania (D56). Za poprawę przyjęto zmniejszenie o 50% wartości punktów w skali HAM-D w 8 tygodniu leczenia w stos. do dnia 0.

	Bez poprawy HAM-D	Poprawa HAM-D	p-wartość
Escitalopram N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	<0,0001
Nortryptylina N=30	12 (40%)	18 (60%)	
Wenlafaksyna N=30	0	30 (100%)	
Escitalopram N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	0,5921
Nortryptylina N=30	12 (40%)	18 (60%)	
Escitalopram N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	0,0008
Wenlafaksyna N=30	0	30 (100%)	
Nortryptylina N=30	12 (40%)	18 (60%)	0,0001
Wenlafaksyna N=30	0	30 (100%)	

Test Fisher – Freeman’a – Halton’a

Poprawę kliniczną definiowaną jako zmniejszenie nasilenia depresji wg skali HAM-D o 50% po 8 tygodniach leczenia uzyskano u 20 (66,67%) pacjentów leczonych escitalopramem, u 18 (60%) leczonych nortryptyliną i 30 (100%) leczonych wenlafaksyną. Istotną statystycznie różnicę w badanych grupach uzyskano pomiędzy wenlafaksyną a escitalopramem ( $p = 0.0008$ ) i wenlafaksyną a nortryptyliną ( $p = 0.0001$ ).

TABELA 20. Liczba (%) badanych, którzy uzyskali remisję w 56 dniu badania (8 tygodniu badania). Za remisję przyjęto wynik w skali HAM-D  $\leq 7$

	Bez remisji HAM-D	Remisja HAM-D	p-wartość
Escitalopram N=30	20 (66,67%)	10 (33,33%)	0,0340
Nortryptylina N=30	16 (53,33%)	14 (46,67%)	
Wenlafaksyna N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	
Escitalopram N=30	20 (66,67%)	10 (33,33%)	0,2918
Nortryptylina N=30	16 (53,33%)	14 (46,67%)	
Escitalopram N=30	20 (66,67%)	10 (33,33%)	0,0098
Wenlafaksyna N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	
Nortryptylina N=30	16 (53,33%)	14 (46,67%)	0,1180
Wenlafaksyna N=30	10 (33,33%)	20 (66,67%)	

Remisję (wynik  $\leq 7$  punktów w skali HAM-D) uzyskało 20 (66,67%) badanych leczonych wenlafaksyną, 10 (33,33%) leczonych escitalopramem i 14 (46,67%) leczonych nortryptyliną.

Osoby leczone wenlafaksyną częściej uzyskiwały remisję w porównaniu z grupą leczoną escitalopramem i nortryptyliną, ale statystycznie istotną różnicę uzyskano tylko pomiędzy wenlafaksyną a escitalopramem ( $p = 0.0098$ ).

#### 4.5. Ocena wpływu leczenia na nasilenie bólu

TABELA 21. Nasilenie bólu w grupie leczonej escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną w kolejnych dniach badania (D14, D28, D42 i D56).

Nasilenie bólu (NB)		Escitalopram (L1) N=30	Nortryptylina (L2) N=30	Wenlafaksyna (L3) N=30	P L1 vs L2 vs L3
NB 0	Średnia (±SD) mediana rozstęp	6,68 (7,64) 5,15 27,14	4,56 (4,61) 3,00 19,40	5,69 (4,73) 4,21 18,99	NS
NB 14	Średnia (±SD) mediana rozstęp	1,10 (1,70) 0,00 8,00	1,05 (2,20) 0,00 10,67	1,30 (1,92) 0,00 11,50	NS
NB 28	Średnia (±SD) mediana rozstęp	0,07 (1,90) 0,00 7,20	0,41 (2,19) 0,00 10,57	0,87 (2,03) 0,00 7,86	NS
NB 42	Średnia (±SD) mediana rozstęp	0,67 (1,80) 0,00 6,44	0,29 (0,69) 0,00 3,15	0,41 (1,18) 0,00 5,43	NS
NB 56	Średnia (±SD) mediana rozstęp	0,76 (1,60) 0,00 6,42	0,29 (0,60) 0,00 2,14	0,37 (1,14) 0,00 5,41	NS

Test Kruskala-Wallisa

NS – różnica statystycznie nieistotna  $p > 0,05$

NB – nasilenie bólu w skali VAS (cm)

Wartości średnie nasilenia bólu w porównywanych grupach nie różniły się. W żadnym z badanych okresów nie stwierdzono różnicy w nasileniu objawów bólowych pomiędzy



badanymi lekami. Całkowity efekt leczenia bólu ( $p < 0,01$ ) był statystycznie istotny w każdej z badanych grup, co oznacza, że w trakcie leczenia następowało istotne zmniejszenie nasilenia bólu. Leczenie miało pozytywny wpływ na zmniejszenie bólu niezależnie od przyjmowanego leku. W każdej z grup objawy bólowe zmniejszały się istotnie statystycznie w kolejnych dniach badania w porównaniu z dniem 0. Nie potwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie pomiędzy badanymi grupami.

Porównanie różnic nasilenia bólu ocenianego wg skali VAS między dniem 0 i kolejnymi dniami badania (D14, D28, D42 i D56) w grupach leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną przedstawiono w tabeli 22.

TABELA 22. Analiza zmiany nasilenia bólu wg skali VAS w kolejnych dniach badania.

	Escitalopram (L1) N=30	Nortryptylina (L2) N=30	Wenlafaksyna (L3) N=30	p L1 vs L2 vs L3
D0-D14	5,32 p<0,01	3,51 p<0,01	4,63 p<0,01	NS
D0-D28	5,71 p<0,01	4,15 p<0,01	6,03 p<0,01	NS
D0-D42	6,01 p<0,01	4,27 p<0,01	6,41 p<0,01	NS
D0-D56	6,24 p<0,01	4,39 p<0,01	6,60 p<0,01	NS

Test Kruskala-Wallisa

NS – różnica nieistotna statystycznie ( $p > 0,05$ )

## 4.6. Ocena wpływu objawów bólowych na leczenie depresji

W celu oceny wpływu występowania objawów bólowych na skuteczność leczenia depresji porównano nasilenie bólu oraz ilość objawów bólowych przed leczeniem w zależności od uzyskania/ nie uzyskania poprawy i uzyskania/ nie uzyskania remisji w dniu 56.

TABELA 23. Porównanie nasilenia objawów bólowych ocenianych za pomocą skali analogowej VAS (cm) w dniu włączenia do badania (D0) u chorych bez poprawy, z częściową odpowiedzią i remisją w 56 dniu leczenia (D56). Skala depresji Hamiltona (HAM-D).

	Escitalopram			Nortryptylina			Wenlafaksyna		
	N=30			N=30			N=30		
	Nasilenie Bólu (D0) średnia +/- SD	Z	p	Nasilenie Bólu (D0) średnia +/- SD	Z	p	Nasilenie Bólu (D0) średnia +/- SD	Z	p
Poprawa	5,5 SD 6,0	-0,02	0,98	5,0 SD 6,0	0,22	0,82	5,7 SD 4,7	0,00	1,00
Bez poprawy	7,9 SD 10,2			3,4 SD 3,3			0		
Remisja	3,7 SD 2,7	0,97	0,33	3,0 SD 3,7	1,23	0,21	5,4 SD 4,5	0,22	0,82
Brak remisji	7,7 SD 8,9			5,4 SD 5,9			6,2 SD 5,3		

Test U Manna-Whitneya

Wyniki istotne statystycznie z  $p < 0,05$

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy nasilenia bólu w dniu 0, w grupach chorych, w których uzyskano i nie uzyskano poprawy klinicznej w dniu 56, a także w grupie z remisją i bez remisji w dniu 56 badania.

Zaobserwować można jedynie numerycznie mniejsze nasilenie bólu u chorych, którzy uzyskali remisję po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z grupą, która remisji nie uzyskała. Dla escitalopramu nasilenie bólu: (bez remisji/remisja) 7,7/3,7 cm. Dla nortryptyliny nasilenie

bólu: (bez remisji/remisja) 5,4/3,0 cm. Dla wenlafaksyny nasilenie bólu: (bez remisji/remisja) 6,2/5,4.

Nasilenie bólu w grupie leczonej wenlafaksyną, która nie uzyskała poprawy wynosi 0 ponieważ wszyscy badani z tej grupy uzyskali poprawę (100%).

TABELA 24. Porównanie liczby objawów bólowych ocenianych za pomocą skali analogowej VAS (cm) w dniu włączenia do badania (D0) u chorych bez poprawy, z częściową odpowiedzią i remisją w 56 dniu leczenia (D56).

Skala depresji Hamiltona (HAM-D).

	Escitalopram N=30			Nortryptylina N=30			Wenlafaksyna N=30		
	Ilość objawów bólowych średnia D0 +/- SD	Z	p	Ilość objawów bólowych średnia D0 +/- SD	Z	p	Ilość objawów bólowych średnia D0 +/- SD	Z	p
Poprawa	2,0 SD 1,3	0,14	0,88	1,6 SD 1,3	-0,50	0,61	1,9 SD 1,2	0,00	1,00
Bez poprawy	2,2 SD 1,6			1,2 SD 1,0			N=0		
Remisja	1,8 SD 1,4	0,34	0,73	1,4 SD 1,2	0,31	0,75	1,9 SD 1,2	-0,84	0,40
Brak remisji	2,1 SD 1,4			1,6 SD 1,3			1,5 SD 0,8		

Test U Manna-Whitneya

Wyniki istotne statystycznie z  $p < 0,05$

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy ilości objawów bólowych w dniu 0 w grupach chorych u których uzyskano i nie uzyskano poprawy klinicznej w dniu 56, a także w grupie z remisją i bez remisji w dniu 56 badania. Zaobserwować można jedynie

numerycznie mniejsze ilości objawów bólowych u chorych z poprawą i remisją. Dla Escitalopramu ilość objawów bólowych: poprawa/remisja 2,0/1,8, Nortryptylina: poprawa/remisja 1,6/1,4. W grupie leczonej wenlafaksyną wszyscy badani uzyskali poprawę (bez poprawy N=0).

TABELA 25. Zależność między uzyskaniem remisji/poprawy klinicznej w D56 a występowaniem (+) oraz niewystępowaniem (-) objawów bólowych w dniu 0.

	Escitalopram N=30		Nortryptylina N=30		Wenlafaksyna N=30	
	+	-	+	-	+	-
Remisja HAM-D ≤ 7	8 (35%)	2 (28,5%)	10 (41,5%)	4 (66,5%)	19 (68%)	1 (50%)
Bez remisji HAM-D > 7	15 (65%)	5 (71,5%)	14 (58,5%)	2 (33,5%)	9 (32%)	1 (50%)
	Chi <sup>2</sup> Pearsona 0,93 p=0,76		Chi <sup>2</sup> Pearsona 1,46 p=0,23		Chi <sup>2</sup> Pearsona 0,27 p=0,60	
Poprawa HAM-D	17 (74%)	3 (43%)	14 (58,5%)	4 (66,5%)	28 (100%)	2 (100%)
Bez poprawy HAM-D	6 (26%)	4 (57%)	10 (41,5%)	2 (33,5%)	0	0
	Chi <sup>2</sup> Pearsona 2,33 p=0,13		Chi <sup>2</sup> Pearsona 0,20 p=0,65			

Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem/niewystępowaniem objawów bólowych w dniu 0 a uzyskaniem remisji (HAM-D ≤ 7) w dniu 56 w grupie leczonej escitalopramem (Chi<sup>2</sup> Pearsona 0,93; df=1; p=0,76), nortryptyliną (Chi<sup>2</sup> Pearsona 1,46; df=1; p=0,23) i wenlafaksyną (Chi<sup>2</sup> Pearsona 0,27; df=1; p=0,60). Brak poprawy klinicznej po 8 tygodniach leczenia, określanej jako zmniejszenie nasilenia depresji o ≥50% punktów w skali HAM-D nie wiązał się z występowaniem objawów bólowych w dniu „0” w grupie leczonej escitalopramem (Chi<sup>2</sup> Pearsona 2,33; p=0,13), nortryptyliną (Chi<sup>2</sup> Pearsona 0,20 p=0,65) i wenlafaksyną (100% poprawy).

TABELA 26. Analiza korelacji wartości zmian nasilenia bólu oraz depresji w kolejnych dniach badania (D14, D28, D42 i D56) w stosunku do D0.

		VAS D0-D14	VAS D0-D28	VAS D0-D42	VAS D0-D56
BECK D0-D14	Escitalopram	0,20			
	Nortryptylina	-0,15			
	Wenlafaksyna	-0,27			
HAM-D D0-D14	Escitalopram	0,26			
	Nortryptylina	0,16			
	Wenlafaksyna	*-0,39			
MADRS D0-D14	Escitalopram	*0,40			
	Nortryptylina	0,04			
	Wenlafaksyna	*-0,37			
BECK D0-D28	Escitalopram		0,32		
	Nortryptylina		-0,19		
	Wenlafaksyna		0,01		
HAM-D D0-D28	Escitalopram		0,10		
	Nortryptylina		0,11		
	Wenlafaksyna		-0,23		
MADRS D0-D28	Escitalopram		0,32		
	Nortryptylina		-0,05		
	Wenlafaksyna		-0,29		
BECK D0-D42	Escitalopram			0,35	
	Nortryptylina			-0,20	
	Wenlafaksyna			-0,06	
HAM-D D0-D42	Escitalopram			0,01	
	Nortryptylina			0,16	
	Wenlafaksyna			-0,22	
HAM-D D0-D42	Escitalopram			0,01	
	Nortryptylina			0,16	
	Wenlafaksyna			-0,22	
BECK D0-D56	Escitalopram				0,34
	Nortryptylina				-0,26
	Wenlafaksyna				-0,03
HAM-D D0-D56	Escitalopram				0,02
	Nortryptylina				0,10
	Wenlafaksyna				-0,16
MADRS D0-D56	Escitalopram				-0,02
	Nortryptylina				-0,06
	Wenlafaksyna				-0,27

Korelacja porządku rang Spearmana \*Korelacje istotne statystycznie  $p \leq 0,05$

Po 2 tygodniach leczenia (D0-D14) stwierdzono istotną statystycznie korelację ujemną pomiędzy zmianami nasilenia bólu a zmianami nasilenia depresji w skali depresji HAM-D i MADRS w grupie leczonej wenlafaksyną.

W praktyce oznacza to, że u pacjentów z bardziej nasiloną depresją w dniu włączenia do badania (D0) można zaobserwować większą poprawę w zakresie nasilenia objawów bólowych, już po 2 tygodniach leczenia. W grupie pacjentów leczonych wenlafaksyną poprawa w zakresie nasilenia bólu wyprzedziła poprawę w zakresie innych, przede wszystkim emocjonalnych objawów depresji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji dla D0-D28, D0-D42, D0-D56, co można wytłumaczyć zbyt małą liczebnością badanych grup (w 56 dniu badania przeważająca liczba badanych nie zgłaszała żadnych dolegliwości bólowych).

## **5. Omówienie**

Celem przeprowadzonego badania było porównanie wpływu escitalopramu (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny), nortryptyliny (trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego o działaniu noradrenergicznym) i wenlafaksyny (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) na nasilenie objawów bólowych u chorych na depresję. Oceniano także rozpowszechnienie objawów bólowych i zależność między ich występowaniem, a cechami demograficznymi (wiek, płeć) i klinicznymi (długość choroby, liczba epizodów chorobowych). Analizie poddano także zależność między występowaniem objawów bólowych, a efektem terapeutycznym badanych leków.

### **5.1. Porównanie wpływu escitalopramu, nortryptyliny i wenlafaksyny na nasilenie objawów depresji.**

#### **5.1.1. Hipoteza: Objawy bólowe występują u znacznego odsetka chorych na depresję.**

W badanej 90-osobowej grupie pacjentów z rozpoznaniem pierwszorazowego epizodu depresji lub depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, doznania bólowe zgłaszało 89% chorych, a więc większość osób (tab.7). Pomimo, że w badaniach uczestniczyła stosunkowo nieliczna grupa chorych, są one zgodne z doniesieniami innych autorów. Podobne wyniki uzyskano w badaniu STAR\*D, gdzie 80% badanych zgłaszało skargi na objawy bólowe (Husain i wsp., 2007) oraz w badaniu FINDER, w którym na 3468 badanych z rozpoznaną depresją, 3308 (95%) zgłaszało dolegliwości bólowe a 56,3% zgłaszało ból o nasileniu umiarkowanym lub znacznym (Demyttenaere i wsp., 2010).

Chorych badano pod kątem występowania bólu głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha, kończyn górnych i dolnych. Stwierdzono, że 34,5% badanej populacji zgłaszało skargi na 1 objaw bólowy, 26,7% na 2 objawy bólowe, 22% na 3 objawy bólowe, 3% na 4 objawy bólowe, 1% na 5 objawów bólowych i 1% na 6 objawów bólowych. Badane grupy chorych leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną nie różniły się pod względem ilości zgłaszanych dolegliwości bólowych w dniu rozpoczęcia badania (tab.7).

Najczęściej badani zgłaszali skargi na bóle głowy 71,12%, z czego 14,44% badanych zgłaszało ból głowy, który występował z częstością raz w tygodniu, a 26,66% zgłaszało codzienny ból głowy (tab.8). Znacznie rzadziej badani skarżyli się na ból w obrębie klatki piersiowej 26,67% (tab.10), brzucha 26,6% (tab.11), w obrębie szyi 23,34% (tab.9), kończyn dolnych 15,56% (tab.13), kończyn górnych 10% (tab.12).

Dla porównania Ohayon i Schatzberg ocenili, że w populacji pacjentów z rozpoznaną depresją 43,4% zgłasza przynajmniej jeden objaw bólowy jak: ból głowy, bóle pleców bóle stawów, bóle kończyn, bóle w jamie brzusznej, a 28,5% 2 objawy bólowe (Ohayon i Schatzberg, 2003). W badaniu Agüera-Ortiz bóle głowy dotyczyły 65,3% badanej populacji i także stanowiły jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości bólowych (Agüera-Ortiz i wsp., 2011).

W przeprowadzonym badaniu poddano analizie zależność pomiędzy nasileniem bólu a czynnikami demograficznymi i klinicznymi depresji.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem bólu w skali VAS w dniu rozpoczęcia badania (D0) a wiekiem badanych, długością choroby, ilością przebytych epizodów depresji oraz długością aktualnego epizodu depresji (tab.14). Nasilenie bólu wg skali VAS w dniu 0 u kobiet i mężczyzn nie różniło się, natomiast różnica ta była istotna statystycznie w dniu zakończenia badania (D56). Mężczyźni nie zgłaszali dolegliwości bólowych w dniu zakończenia badania niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku (tab.15).

W badaniu STAR\*D wyodrębniono czynniki predykcyjne większego nasilenia bólu w depresji. Należały do nich: płeć żeńska, Hiszpanki lub rasy afroamerykańskiej, niskie wykształcenie, brak pracy, brak ubezpieczenia. W tej grupie odsetek remisji i popraw był mniejszy podczas leczenia taką samą dawką leku przeciwdepresyjnego (citalopram) jak pozostałych uczestników badania (Leuchter i wsp., 2010).

W innym badaniu wśród pacjentów z depresją i przewlekłymi objawami bólowymi wyodrębniono dodatkowe cechy epizodu depresji, które w grupie gorzej reagującej na leczenie przeciwdepresyjne były bardziej nasilone. Należały do nich: wysoki poziom lęku, spełnione kryteria dla towarzyszących zaburzeń lekowych, obecność cech melancholii i depresji atypowej (Fava i wsp., 2004a; Novick i wsp., 2005).



W badaniu FINDER autorzy, podczas 6 miesięcznej obserwacji chorych z depresją i objawami bólowymi leczonych lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup podjęli próbę analizy czynników wpływających na subiektywne odczuwanie bólu w dniu przystąpienia do badania i po 6 miesiącach leczenia. Większe nasilenie depresji, większe nasilenie ogólnych objawów somatycznych towarzyszących depresji, niskie wykształcenie, brak zatrudnienia oraz wyższe BMI obserwowano w grupie badanych, którzy zgłaszali bardziej nasilone objawy bólowe (VAS > 30mm) w dniu przystąpienia do badania. Po 6 miesięcznej obserwacji większe nasileniem bólu w skali VAS wiązało się z: większym nasileniem bólu przed rozpoczęciem badania, obecnością somatycznych objawów towarzyszących depresji (bólowych i niebólowych), starszym wiekiem, obecnością dodatkowych schorzeń somatycznych, dłuższym czasem trwania aktualnego epizodu depresji, większą liczbą przebytych epizodów depresji, brakiem zatrudnienia. Większe nasilenie depresji w dniu przystąpienia do badania i wyższy poziom wykształcenia były związane z mniejszym nasileniem bólu po 6 miesięcznym okresie obserwacji (Demyttenaere i wsp., 2010).

## **1.2. Hipoteza: Wpływ wenlafaksyny na objawy depresji jest większy w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną.**

W badanych grupach chorych leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną nie stwierdzono różnic nasilenia depresji ocenianej przy pomocy zastosowanych skal psychometrycznych w dniu rozpoczęcia badania (tab.17).

Natomiast w 28 dniu badania zaobserwowano istotną statystycznie ( $p=0,046$ ) różnicę w nasileniu depresji w skali BDI pomiędzy grupą leczoną wenlafaksyną 14,6 ( $\pm 7,9$ ) a escitalopramem 20,9 ( $\pm 11,9$ ).

W 8 tygodniu (56 dzień badania) nasilenie depresji u chorych leczonych wenlafaksyną wynosiło 6,3 ( $\pm 3,0$ ) w skali HAM-D, 7,2 ( $\pm 3,3$ ) w skali MADRS i 7,67 ( $\pm 7,2$ ) w skali BDI i było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą chorych leczonych escitalopramem ( $p=0,005$ ). W grupie leczonej nortryptyliną nasilenie depresji ocenianej przy pomocy skali HAM-D wynosiło 10,4 ( $\pm 8,6$ ) a więc było większe w porównaniu z wenlafaksyną, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Podobnie dla skali MADRS 12,1 ( $\pm 9,1$ ) i skali BDI 13,76 ( $\pm 11,37$ ) ( $p>0,05$ ) (tab.17).

Pomimo odmiennego mechanizmu działania przeciwdepresyjnego escitalopram i nortryptylina w równym stopniu wpływały na poprawę nasilenia objawów depresji w poszczególnych dniach badania (tab.17). W 8 tygodniu nasilenie objawów depresji u chorych leczonych nortryptyliną było podobne jak w grupie leczonej escitalopramem.

Z uwagi na nieznaczne różnice nasilenia depresji w D0 w badanych grupach, analizowano także różnice nasilenia depresji między D0 a kolejnymi dniami badania (D14, D 28, D 42, D 56) w skali HAM-D, MADRS oraz BDI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że największa redukcja nasilenia objawów depresji między dniem 0, a dniem 56 badania nastąpiła w grupie leczonej wenlafaksyną wg skali HAM-D ( $p=0,006$ ) oraz w skali BDI ( $p=0,022$ ) w porównaniu z grupą leczoną escitalopramem i nortryptyliną (tab.18). Wskazuje to na szybsze ustępowanie objawów depresji u chorych leczonych wenlafaksyną.

Zmiana nasilenia depresji D0-D56 w grupie leczonej escitalopramem i nortryptyliną nie różniła się. Oba leki okazały się jednakowo skuteczne w leczeniu depresji (tab.18).

Po 8 tygodniach leczenia poprawę kliniczną, czyli zmniejszenie nasilenia depresji o >50% w stosunku do D0 w skali HAM-D uzyskało 66,67% leczonych escitalopramem, 60% leczonych nortryptyliną i wszyscy pacjenci (100%) którzy otrzymywali wenlafaksynę (tab.19). Remisję (HAM-D  $\leq$  7) w 56 dniu badania uzyskało 33,33% badanych leczonych escitalopramem, 46,67% leczonych nortryptyliną i 66,67% leczonych wenlafaksyną (tab.20). Odsetek remisji oraz chorych z poprawą różnił się, tzn. był istotnie większy w grupie leczonej wenlafaksyną. Uzyskane wyniki w grupie badanej potwierdzają wcześniej opublikowane metaanalizy, których wyniki sugerują większą skuteczność wenlafaksyny w porównaniu z SSRI w leczeniu depresji (Thase i wsp., 2001; Smith i wsp., 2002; Rudolph 2002; Stahl i wsp., 2002; Nemeroff i wsp., 2003; Nemeroff, 2005).

Escitalopram i nortryptylina porównywalnie wpływały na zmniejszenie nasilenia depresji. Świadczy o tym brak istotnej statystycznie różnicy pod względem odsetka popraw i remisji w dniu zakończenia badania (tab.19 i 20). Taki wynik jest zbieżny z wynikiem uzyskanym po przeanalizowaniu całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu GENDEP (Uher i wsp., 2009).

## **5.2. Porównanie wpływu badanych leków na nasilenie objawów bólowych**

### **5.2.1 Hipoteza: Wpływ wenlafaksyny na objawy bólowe w depresji jest większy w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną, a nortryptyliny większy w porównaniu z escitalopramem.**

Badanie potwierdziło wpływ zastosowanych leków na objawy bólowe w depresji. Całkowite nasilenie bólu wg skali VAS w grupach chorych leczonych escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną było podobne w dniu rozpoczęcia badania (D0). Obserwowane różnice międzygrupowe nie były istotne statystycznie. W kolejnych dniach badania także nie zanotowano istotnych różnic w nasileniu bólu pomiędzy grupami. W 56 dniu leczenia nasilenie bólu było mniejsze niż przed leczeniem we wszystkich badanych grupach i wynosiło odpowiednio: dla escitalopramu 6,68/0,76, dla nortryptyliny 4,57/0,29, dla wenlafaksyny 6,79/0,37 (cm w skali VAS) (tab.21). Nie stwierdzono jednak różnic nasilenia bólu w zależności od zastosowanego leku.

Dodatkowo analizowano poprawę – zmniejszenie nasilenia bólu, czyli różnicę między nasileniem bólu w dniu rozpoczęcia badania a kolejnymi dniami badania (D 14, D 28, D 42, D 56). Istotną statystycznie poprawę nasilenia bólu w skali VAS uzyskano już po 2 tygodniach leczenia, niezależnie od przyjmowanego leku (tab.22).

Wpływ leków na nasilenie bólu (D0-D56) był istotny statystycznie w każdej grupie ( $p < 0,001$ ), co wskazuje, że zarówno escitalopram jak i nortryptylina i wenlafaksyna wywierają pozytywny wpływ na zmniejszenie nasilenia bólu. W badaniu uczestniczyli pacjenci w stanie somatycznym wyrównanym, których skargi na objawy bólowe traktowano jako objawy somatyczne depresji. Ból uległ redukcji podobnie jak inne objawy depresji.

Uzyskane wyniki nie potwierdziły hipotezy, zakładającej większą skuteczność wenlafaksyny, leku o podwójnym mechanizmie działania w leczeniu objawów bólowych wynikających z depresji. Nie uzyskano również potwierdzenia hipotezy, że lek o działaniu noradrenergicznym (nortryptylina) jest skuteczniejszy niż lek o selektywnym działaniu

serotoninerpicznym (escitalopram) w zmniejszeniu objawów bólowych u pacjentów z depresją.

Nie jest do końca wyjaśnione, czy w procesie antynocycpcji ważniejszą rolę można przypisać zstępującym połączeniom noradrenergicznym czy serotoninerpicznym, czy też odgrywają one równorzędną rolę, a zarazem wywierają wzajemnie dodatnie interakcje w procesie hamowania w rogach tylnych rdzenia w zakresie wstępującej impulsacji bólowej.

Uważa się, że układ noradrenergiczny może pełnić kluczową rolę w kontroli bólu, gdyż przekaznictwo noradrenergiczne zaangażowane jest we wszystkie aspekty bólu od afektywnego przez sensoryczny, aż po odpowiedź motoryczną i autonomiczną na ból. Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzęcym modelu bólu potwierdziły nadrzędną rolę zstępujących połączeń noradrenergicznych (Suehiro i wsp., 2013; Nakajima i wsp., 2012). Tapentadol, silne działanie przeciwbólowe zawdzięcza podwójnemu mechanizmowi działania. Lek jest agonistą receptora  $\mu$  opioidowego oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (Hartrick i Rozek, 2011). Przeprowadzone do tej pory badania na zwierzętach wykazały, że zastosowanie antagonistów  $\alpha$  adrenoreceptorów znosi działanie przeciwbólowe antydepresantów (Gray i wsp., 1999; Mico i wsp., 1997; Schreiber i wsp., 1999; Sierralta i wsp.1995). Luc Jasmin i wsp. w pracy zbiorczej poświęconej tej tematyce, zwracają uwagę na ograniczoną użyteczność eksperymentalnych badań na modelu zwierzęcym w praktyce klinicznej, gdyż większość z nich dokunuje pomiarów bólu bezpośrednio po podaniu leku (Luc Jasmin i wsp., 2003). W jednym z badań przeprowadzonym na szczurach wykazano, że podniesienie progu bólowego po 2 tygodniach podawania antydepresantów nie miało związku z przekaznictwem noradrenergicznym (Tura i Tura, 1990). W wielu przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych uzyskano podobne wyniki, przemawiające za tym, że nasilenie transmisji noradrenergicznej nie przekłada się bezpośrednio na lepsze działanie przeciwbólowe leku. Przykładowo, reboksetyna, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego NA nie wykazuje lepszego działania przeciwbólowego w porównaniu z innymi antydepresantami (Mattia i wsp.,2002). Bohn i wsp., podali w wątpliwość rolę układu noradrenergicznego w procesie antynocycpcji na podstawie przeprowadzonego badania eksperymentalnego na myszach, u których badacze stwierdzili prawidłowy próg bólu pomimo wrodzonego braku transportera NA (Bohn i wsp. 2000).

Wyniki przeprowadzonego badania, potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia wielu badaczy, że leki przeciwdepresyjne zarówno te, które nasilają transmisję serotoninerpiczną

jak i działające noradrenergicznie wykazują porównywalną skuteczność w leczeniu objawów bólowych związanych z depresją. Nakajima K i wsp. w przeprowadzonym badaniu przedklinicznym zaobserwowali, że nasilenie transmisji noradrenergicznej w rdzeniu kręgowym można uzyskać nie tylko po podaniu leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny jakim jest np. maprotylina ale również po lekach z grupy SSRI np. paroksetynie (Nakajima i wsp., 2012). Istnieją dowody sugerujące, że paroksetyna wywiera pozytywny wpływ na leczenie objawów bólowych w różnych stanach somatycznych przebiegających z depresją i lękiem. Przypuszcza się, że efekt przeciwbólowy paroksetyny wynika z jej wysokiego powinowactwa do transportera serotoniny i hamującego wpływu w stosunku do transportera noradrenaliny (Masand i wsp., 2006).

Escitalopram, najbardziej selektywny z grupy SSRI okazał się skuteczniejszy od placebo w leczeniu bólu w zaburzeniach somatyzacyjnych co sugeruje, że wzmocnienie przekaźnictwa serotonergicznego ma wpływ na zmniejszenia bólu (Muller w i wsp., 2008). Ostatnio Mazza i wsp. przedstawili wyniki badań, w których escitalopram i duloksetyna wykazały porównywalną skuteczność w leczeniu przewlekłego bólu pleców. Jednocześnie autorzy podkreślili, że zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych wynika z bezpośredniego działania analgetycznego zastosowanych leków (Mazza i wsp., 2010).

Biorąc pod uwagę wynik przeprowadzonego badania i wyniki wcześniejszych badań, wydaje się słuszne przyjęcie hipotezy, że leki przeciwdepresyjne działają przeciwbólowo za pośrednictwem złożonego mechanizmu, przy udziale wielu neuroprzekaźników: 5HT, NA, adenozyne, opioidów i tachykinin. Nie udało się do tej pory zgromadzić wystarczających dowodów przemawiających za ewidentną przewagą któregoś z wymienionych neuroprzekaźników w zakresie działania przeciwbólowego.

### **5.3. Ocena zależności między występowaniem objawów bólowych, a efektem terapeutycznym badanych leków.**

**5.3.1. Hipoteza: Występowanie objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego stanowi czynnik predykcyjny uzyskania gorszych efektów terapeutycznych po 8 tygodniach stosowania escitalopramu, nortryptyliny lub wenlafaksyny, wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania remisji po 8 tygodniach leczenia.**

Analizowano, czy nasilenie depresji w dniu zakończenia badania (D56) wiązało się z nasileniem objawów bólowych ocenianych przy pomocy VAS w dniu 0.

W tym celu porównywano nasilenie objawów bólowych (w dniu 0) u chorych, u których w dniu 56 uzyskano/nie uzyskano 50% zmniejszenie objawów depresji oraz uzyskano/nie uzyskano remisję zdefiniowaną jako nasilenie depresji  $\leq 7$  wg skali Hamiltona.

Przeprowadzone badania wykazały, że nasilenie bólu na początku leczenia nie ma wpływu na ostateczny efekt terapii depresji (tab.23).

Zarówno uzyskanie poprawy jak i remisji depresji nie było związane z liczbą objawów bólowych i nasileniem bólu na początku badania (tab.24).

Nie wykazano także związku pomiędzy samym występowaniem objawów bólowych w dniu 0 a uzyskaniem remisji ( $HAM-D \leq 7$ ) w dniu 56 w grupie leczonej escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną (tab.25).

Brak poprawy klinicznej po 8 tygodniach leczenia, określanej jako zmniejszenie nasilenia depresji o  $\geq 50\%$  punktów w skali HAM-D nie wiązało się z występowaniem objawów bólowych w dniu rozpoczęcia badania (D0) w grupie leczonej escitalopramem, nortryptyliną i wenlafaksyną.

Uzyskane wyniki nie potwierdziły zależności pomiędzy większym nasileniem bólu i gorszym rokowaniem (efektem farmakoterapii) w depresji i pozostają w sprzeczności

z doniesieniami wielu autorów, którzy obserwowali taką zależność (Hui-chun i wsp., 2010; Bair i wsp., 2004; Bair i wsp., 2003; Ohayon i Schatzberg, 2003).

Bair i wsp. (2004) przeprowadzili badanie, w którym uczestniczyło 573 pacjentów z depresją leczonych SSRI (fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Po 3 miesiącach leczenia pacjenci z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi uzyskali znacznie gorsze wyniki leczenia depresji. W innym badaniu Geerlings i wsp. (2002) poddając 3 letniej obserwacji porównawczej grupę 119 pacjentów z depresją i przewlekłymi dolegliwościami bólowymi z grupą 102 pacjentów z depresją i bez towarzyszących bólów wykazali, że pacjenci z towarzyszącymi objawami bólowymi znacznie wolniej reagowali na leczenie przeciwdepresyjne.

Karp i wsp. (2005) na podstawie obserwacji 141 pacjentów z depresją (w przebiegu nawracających zaburzeń depresyjnych) z towarzyszącymi objawami somatycznymi ocenili, że w grupie pacjentów z depresją i przewlekłymi objawami bólowymi czas potrzebny do uzyskania remisji wydłuża się średnio o 5 tygodni.

Można przypuszczać, że wpływ bólu na wyniki leczenia depresji jest złożony, a przedstawione w innych badaniach gorsze wyniki uzyskiwania remisji depresji u pacjentów z towarzyszącym bólem najprawdopodobniej związane są z kumulacją różnych czynników: demograficznych, socjoekonomicznych i neurobiologicznych.

Badacze Leuchter i wsp. po przeanalizowaniu danych z badania STAR\*D wyodrębnili demograficzne i socjoekonomiczne czynniki ryzyka związane z większą opornością na leczenie depresji w grupie pacjentów z przewlekłymi objawami bólowymi. Kobiety, rasy afroamerykańskiej lub Hiszpanki, bezrobotne, z niskim wykształceniem, nie posiadające ubezpieczenia, mężatki stanowiły grupę, w której nasilenie depresji przed rozpoczęciem leczenia było istotnie większe niż wśród pozostałych badanych oraz, w której obecność objawów bólowych wiązała się z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania remisji i poprawy depresji po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym (Leuchter i wsp., 2010).

Mavandadi i wsp. (2007) wykazali, że poprawa w trakcie leczenia depresji ma związek z nasileniem dolegliwości bólowych, ale tylko wówczas, jeżeli ból ma bezpośredni związek z funkcjonowaniem w domu i w pracy.



Lin i wsp. w 2006 badając 1001 pacjentów z depresją i chorobami zapalnymi stawów, uzyskali wyniki, wskazujące na poprawę objawów bólowych po leczeniu przeciwdepresyjnym, ale tylko w grupie pacjentów z niewielkim nasileniem objawów bólowych na początku leczenia. Badacze przypuszczają, że wysoki poziom bólu jest oporny na leczenie przeciwdepresyjne i ma negatywny wpływ na uzyskanie remisji podczas leczenia przeciwdepresyjnego.

Autorzy Demyttenaere i wsp. na podstawie uzyskanych wyników z badania FINDER poddali analizie wpływ dodatkowych czynników związanych z występowaniem i nasileniem objawów bólowych w depresji. Badanie wykazało, że istotnym czynnikiem predykcyjnym większego nasilenia objawów bólowych niezależnie od zastosowanego leczenia przeciwdepresyjnego jest obecność innych somatycznych objawów występujących w zespole depresyjnym. Zdaniem badaczy nie ma prostej implikacji pomiędzy obecnością lub brakiem objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia a ich wpływem na nasilenie depresji przed czy po leczeniu przeciwdepresyjnym (Demyttenaere i wsp., 2010).

Nie bez znaczenia dla wyniku przeprowadzonego tutaj badania pozostaje krótki okres obserwacji badanej grupy. Badania, w których obserwowano gorsze wyniki po leczeniu przeciwdepresyjnym w zakresie uzyskiwania poprawy czy remisji trwały znacznie dłużej, od 3 miesięcy (Bair i wsp., 2004) do 3 lat (Geerlings i wsp., 2002). W badanych trzech grupach, chociaż nie uzyskano wyników istotnych statystycznie, można zaobserwować, że w 8 tygodniu badania, remisji nie uzyskało 65% pacjentów zgłaszających objawy bólowe w dniu przystąpienia do badania leczonych escitalopramem, 58,5% w grupie leczonej nortryptyliną i tylko 32% w grupie leczonej wenlafaksyną. Tylko w grupie leczonej wenlafaksyną aż 2/3 pacjentów (68%) z objawami bólowymi uzyskało remisję w dniu zakończenia badania.

Dalszej analizie poddano korelację wartości zmian nasilenia bólu oraz depresji w kolejnych tygodniach badania w stosunku do D0 (tab.26). Po 2 tygodniach leczenia (D0-D14) stwierdzono korelację ujemną pomiędzy zmianami nasilenia bólu a zmianami nasilenia depresji w skali depresji HAM-D i MADRS w grupie leczonej wenlafaksyną. W praktyce oznacza to, że pacjenci, którzy mieli większą/mniejszą poprawę nasilenia objawów bólowych doznali mniejszej/większej poprawy nastroju. Można powiedzieć, że w pierwszych 2 tygodniach leczenia poprawa w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych niejako wyprzedziła poprawę nastroju, czyli była niezależna od poprawy innych objawów

depresji w grupie pacjentów, którzy uzyskali pozytywny efekt terapeutyczny na leczenie wenlafaksyną. Obserwowane wcześniej subiektywne odczucie zmniejszenia bólu w porównaniu z poprawą nastroju sugeruje wcześniejsze świadome odczuwanie poprawy bólu niż zmiany nastroju. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że zmniejszenie bólu uzyskano w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia wenlafaksyną, natomiast złagodzenie nasilenia depresji nastąpiło później. Może to sugerować, że wpływ leków przeciwdepresyjnych na ból i depresję jest częściowo niezależny.

Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań Marangell i wsp. (2011), którzy badali wpływ duloksetyny na objawy bólowe i depresję u pacjentów z podwójnym rozpoznaniem fibromialgii i ciężkiej depresji. Autorzy ocenili, że 69% poprawy w zakresie dolegliwości bólowych było bezpośrednim następstwem leczenia, podczas gdy w 31% zmniejszenie bólu było bezpośrednio związane z poprawą nastroju.

We wcześniejszych pracach poświęconych duloksetynie Fava i wsp. (2004b) uzyskali podobne wyniki. Badając zależność pomiędzy nasileniem objawów bólowych u chorych na depresję poddanych farmakoterapii duloksetyną zauważyli, że poprawa (zmniejszenie nasilenia o 50%) objawów bólowych występuje już w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, podczas gdy poprawa nastroju (zmniejszenie nasilenia depresji o 50%) nieco później. Zdaniem badaczy taki wynik sugeruje niezależny wpływ leku na leczenie objawów bólowych i depresji.

## 5.4. Ograniczenia badania

Badanie ma kilka ograniczeń, które wpływają na interpretację i generalizację wyników.

Badanie bólu przy pomocy skali VAS ma swoje ograniczenia. Badanie bólu jest odczuciem niezwykle złożonym i wymaga podania bardziej szczegółowych informacji, niż tylko lokalizacji i nasilenia bólu pomiędzy jego brakiem a najsilniejszym bólem jaki można sobie wyobrazić. Jakkolwiek ból będąc z założenia odczuciem subiektywnym nie może zostać przedstawiony obiektywnie przy pomocy żadnej ze skal, nawet tych wielowymiarowych, które mają postać kwestionariuszy. Stosowanie kwestionariuszy jest z kolei obarczone dodatkowymi błędami związanymi z indywidualnym rozumieniem przez pacjenta użytych w skali sformułowań. Bardziej użyteczne do takiego badania byłyby instrumenty o większej czułości, które bardziej kompletnie przedstawiałyby naturę zgłaszanych skarg bólowych uwzględniając czas trwania bólu, etiologię lub jej brak, historię leczenia.

Krótki czas obserwacji, ograniczony do 8 tygodni i w tym czasie wielu pacjentów nie osiągnęło remisji depresji, dłuższy okres badania mógłby pozwolić na dokładniejsze zbadanie zależności pomiędzy osiągnięciem remisji a nasileniem objawów bólowych. Nie można wykluczyć, że wówczas uzyskano by różnice w badanych grupach.

Mała liczebność badanych grup jest istotnym ograniczeniem wiarygodności tego badania, pod kątem przeprowadzonej bezpośredniej analizy związków przyczynowych między występowaniem bólu a obecnością depresji.

W przeprowadzonym badaniu zastosowano elastyczną dawkę leków przeciwdepresyjnych, w zależności od wyników leczenia przeciwdepresyjnego. Można przypuszczać, że większe dawki leków przeciwdepresyjnych miały też wpływ na skuteczniejsze leczenie objawów bólowych.

## 5.5. Podsumowanie

Jak dotąd nie przeprowadzono jeszcze badania, bezpośrednio porównującego skuteczność leczenia objawów bólowych u pacjentów z rozpoznaną depresją, z zastosowaniem leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, leku o działaniu noradrenergicznym i leku o działaniu serotonergicznym. Nadal nie jest jasne, czy pacjenci z depresją i bólem uzyskują gorsze wyniki leczenia przeciwdepresyjnego.

W przeprowadzonym badaniu starano się ustalić czy obecność i stopień nasilenia bólu w dniu 0 wiąże się z gorszą poprawą kliniczną podczas leczenia depresji. Uzyskane wyniki nie potwierdziły wcześniejszych badań sugerujących większą skuteczność SNRI w leczeniu zespołów bólowych u pacjentów z depresją. Jakkolwiek pacjenci leczeni wenlafaksyną uzyskali lepsze wyniki leczenia depresji w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną, statystycznie częściej uzyskiwali poprawę (skala HAM-D) i remisję (skala MADRS) w porównaniu z badanymi leczonymi pozostałymi lekami, jednak nie miało to przełożenia na lepsze działanie przeciwbólowe w badanej populacji. Wpływ leków na zmniejszenie bólu był niezależny od nasilenia depresji w dniu 0. Występowanie objawów bólowych oraz ich nasilenie nie wywierało negatywnego wpływu na uzyskane wyniki leczenia depresji. Ponieważ wynik ten pozostaje w sprzeczności z wynikami wcześniejszych badań nad wpływem objawów bólowych na leczenie depresji, ważne wydaje się aby w przyszłości, w dalszych badaniach, poddać dokładnej charakterystyce grupę pacjentów z depresją i towarzyszącym jej bólem celem ustalenia czynników predykcyjnych poprawy klinicznej w związku z zastosowanym lekiem.

## 6. Wnioski

1. W przeprowadzonym badaniu dolegliwości bólowe zgłaszało 89% badanych chorych na depresję przed rozpoczęciem leczenia. Do najczęstszych należały skargi na bóle głowy (71,12%).
2. Badanie potwierdziło większą skuteczność wenlafaksyny w leczeniu objawów depresji w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną. U chorych leczonych wenlafaksyną obserwowano szybsze ustępowanie objawów depresji, uzyskano większy odsetek popraw i remisji.
3. Uzyskane wyniki nie potwierdziły hipotezy zakładającej większą skuteczność wenlafaksyny w porównaniu z escitalopramem i nortryptyliną w zmniejszeniu objawów bólowych u pacjentów z depresją. Leki te wywierały podobny wpływ na poprawę kliniczną nasilenia bólu u pacjentów z depresją.
4. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, a gorszym wynikiem terapii depresji po 8 tygodniach stosowania escitalopramu, nortryptyliny lub wenlafaksyny.

## 7. Streszczenie

Dane epidemiologiczne oraz przeprowadzone do tej pory badania kliniczne potwierdzają częste występowanie doznań bólowych o niewyjaśnionej etiologii u chorych na depresję.

Celem przeprowadzonego badania było porównanie wpływu escitalopramu (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny), nortryptyliny (trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego o działaniu noradrenergicznym) i wenlafaksyny (selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) na nasilenie objawów bólowych u chorych na depresję oraz ocena zależności między występowaniem objawów bólowych a efektem terapeutycznym badanych leków.

W badaniu uczestniczyło 90 pacjentów, którzy spełniali kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV dla epizodu depresji umiarkowanego lub ciężkiego bez objawów psychotycznych w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. Rozpoznanie potwierdzono przy użyciu Schematu Badania Klinicznego w Neuropsychiatrii (SCAN).

Badanych kwalifikowano metodą randomizacji do grupy leczonej escitalopramem (n=30) w dawce 10-30 mg/dobę, nortryptyliną (n=30) w dawce 50-150 mg/dobę i wenlafaksyną (n=30) w dawce 75-225 mg/dobę.

Pomiaru nasilenia depresji dokonano przy użyciu standaryzowanych skal: Skali Depresji Hamiltona (HAM-D), Skali Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS) oraz Skali Depresji Becka (BDI) przed randomizacją (dzień 0) i w odstępach 2 tygodniowych, przez cały okres badania tj. do 8 tygodnia. W dniu 0 nasilenie depresji według skali HAMD, MADRS, i BDI nie różniło się pomiędzy badanymi grupami.

Pomiaru nasilenia bólu dokonano przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS), powszechnie wykorzystywanej w badaniach. Uczestnicy zostali poproszeni o ocenę nasilenia bólu głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha oraz kończyn górnych i dolnych każdego dnia. Na tej podstawie obliczono następnie średnie nasilenie bólu oraz ilość objawów bólowych w tygodniu.

Dolegliwości bólowe przed rozpoczęciem badania zgłaszało 89% chorych na depresję, średni wynik VAS w grupie leczonej escitalopramem wynosił 5,6 (SD 6,5) w grupie

przyjmującej nortryptylinę – 4,32 (SD 5,09) i w wenlafaksynę 5,69 (SD 4,73). Zaobserwowano znaczący spadek całkowitego wyniku VAS w kolejnych tygodniach badania.

Nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w nasileniu bólu w kolejnych dniach badania (D0,D14,D28, D42, D56) pomiędzy badanymi grupami. Grupy nie różniły się pomiędzy sobą stopniem redukcji bólu w porównaniu do wartości początkowej.

Escitalopram, nortryptylina i wenlafaksyna znacznie zmniejszyły nasilenie depresji w skali MADRS, HAMD i BDI w trakcie badania. Po 8 tygodniach leczenia (D56) poprawę kliniczną, czyli zmniejszenie nasilenia depresji o >50% w stosunku do D0 w skali HAM-D uzyskało 66,67% leczonych escitalopramem, 60% leczonych nortryptyliną i wszyscy pacjenci (100%) którzy otrzymywali wenlafaksynę. Remisję ( $HAM-D \leq 7$ ) w 56 dniu badania uzyskało 33,33% badanych leczonych escitalopramem, 46,67% nortryptyliną i 66,67% leczonych wenlafaksyną. Odsetek remisji oraz chorych z poprawą różnił się, tzn. był istotnie większy w grupie leczonej wenlafaksyną.

Brak poprawy klinicznej po 8 tygodniach leczenia (D56), określanej jako zmniejszenie nasilenia depresji o  $\geq 50\%$  punktów w skali HAM-D nie wiązał się z występowaniem objawów bólowych w dniu „0” w grupie leczonej escitalopramem oraz nortryptyliną i wenlafaksyną. Nie wykazano także związku pomiędzy samym występowaniem objawów bólowych w dniu 0, a uzyskaniem remisji ( $HAM-D \leq 7$ ) w dniu 56 w grupie leczonej escitalopramem i wenlafaksyną.

Wyniki przeprowadzonego badania sugerują, że badane leki miały porównywalny wpływ na zmniejszenie nasilenia bólu.

## 8. Summary

Epidemiological data and clinical experience indicate that a significant proportion of patients with depression report unexplained painful physical symptoms not related to any general medical condition.

The aim of this study was to compare the effect of escitalopram (selective serotonin reuptake inhibitor), nortriptyline (tricyclic antidepressant inhibiting the noradrenaline transporter) and venlafaxine (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor on painful physical symptoms) in patients treated due to depressive episode. This study evaluated the relationship between improvement in depression and presence of chronic pain symptoms.

### Subjects

Study consisted of ninety patients with the diagnosis of moderate or severe episode of unipolar major depression. All patients met both the ICD-10 and the DSM-IV criteria of depression using the Schedules for Human Assessment in Neuropsychiatry (SCAN). All patients were randomly assigned to receive flexible dosage of nortriptyline (n=30) a tricyclic antidepressant with inhibits reuptake of noradrenaline (50 – 150 mg daily) or escitalopram (n=30) a selective inhibitor of the serotonin transporter (SSRI) (10 – 30 mg daily), and venlafaxine (n=30) a selective inhibitor of serotonin and noradrenaline transporter (SNRI) (75 – 225mg) for 8 weeks.

### Study design and methods

The severity of depression was measured using Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and the self-report Beck Depression Inventory (BDI) before randomization (week 0) and every second week (week 2 – week 8) throughout the study. At day 0 severity of depression in the studied groups (escitalopram vs nortriptyline vs venlafaxine) was much the same according HAMD, MADRS, and BDI.

The intensity of pain was measured with Visual Analog Scale (VAS) which has been used in several studies looking at painful symptoms in depression. Participants were asked to assess the severity of pain in head, neck, chest, abdomen and in extremities every day. During consecutive visits, mean scores of VAS and number of painful symptoms were calculated. In case of multiple pains VAS scores referring to particular body parts were added up.



A significant proportion of patients (89%) included at the screening visit reported at least one painful symptom. At this point of the study, mean VAS score in escitalopram group was 5,6 (SD 6,5) in nortriptyline group 4,32 (SD 5,09) and in venlafaxine 5,69 (SD 4,73). Significant decrease of total VAS score in consecutive time points of study was observed. All three studied groups did not differ in degree of pain reduction at weeks 2, 4, 6 and 8 in comparison to baseline value. Escitalopram, nortriptyline and venlafaxine significantly diminished severity of depression scores measured by HAMD, MADRS and BDI throughout the study. We found a significant differences between venlafaxine and escitalopram/nortriptyline groups when reduction of symptoms severity was compared in 8 week of the study to baseline values. At week 8, 100% of patients from venlafaxine group, 66,67% of patients from escitalopram group and 60% treated with nortriptyline met criteria of clinical response. Remission was found in 33,33% from escitalopram, 46,67% from nortriptyline and 66,67% treated with venlafaxine.

Intensity of pain as assessed with VAS at week 0 for whole sample did not differ in patients with and without clinical improvement or remission at week 8. Similarly, number of painful symptoms at week 0 did not determined quality of response as assessed at week 8.

Our findings suggest that all three drugs had a comparable effect on reduction of severity of pain throughout the study.

## 9. Piśmiennictwo

1. Aguado F, Carmona M, Pozas E, Aguilo A i wsp. BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> co-transporter KCC2. *Development* 2003; 130: 1267-80.
2. Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord*. 2011; 130 (1-2): 106-12.
3. Albanese M, Duerden E, Rainville P, Duncan G. Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci* 27; 2007: 4612-20.
4. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.
5. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 7(5): 257-77.
6. Antkiewicz-Michaluk L, Romanska I, Michaluk J, Vetulani J. Role of calcium channels in effects of antidepressants drugs on responsiveness to pain. *Psychopharmacology* 1991; 105: 269-274.
7. Apkarian V, Sosa Y, Sonty S, Levy R i wsp. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410-5.
8. Arnold LM, Meyers AL, Sunderajan P, Montano CB i wsp. The effect of pain on outcomes in a trial of duloxetine treatment of major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20: 187-193.
9. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN i wsp. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5-15.
10. Auquier P, Robitail S, Llorca P-M, Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2003; 7: 259–268.

11. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE i wsp. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66: 17-22.
12. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K: Depression and Pain Comorbidity: a literature review *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-45.
13. Bajic D, Proudfit H. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol* 1999; 405: 359-379.
14. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM i wsp. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006; 26: 12165-12173.
15. Bao Y, Sturm R, Croghan T.W. A national study of the effect of chronic pain on the use of health care by depressed persons. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 693-697.
16. Bardin L, Gregoire S, Aliaga M, Malfetes N i wsp. Comparison of milnacipran, duloxetine and pregabalin in the formalin pain test and in a model of stress-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Neurosci Res* 2010; 66: 135-140.
17. Barkin RL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Ther* 2000; 7: 31-47.
18. Basbaum AJ, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009, 139, 267-284.
19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561 - 71.
20. Begovic A, Zulic I, Becic F. Testing of analgesic effect of fluoxetine. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; 4: 79-81.
21. Beitz AJ, Clements JR, Mullett MA, Ecklund LJ. Differential origin of brainstem serotonergic projections to the midbrain periaqueductal gray and superior colliculus of the rat. *J Comp Neurol* 1986; 250: 498-509.

22. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology* 2008; 71: 217-221.
23. Beyer CE, Boikess S, Luo B, Dawson LA. Comparison of the effects of antidepressants on norepinephrine and serotonin concentrations in the rat frontal cortex: an in-vivo microdialysis study. *J Psychopharmacol* 2002; 1: 297-304.
24. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B i wsp. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* 2002; 99: 313-321.
25. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P i wsp. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 444-8.
26. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of Neuroendocrinology*, 2001; 13: 1009-1023.
27. Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, Santarelli L i wsp. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/antianxiety response *J Psychiatry Neurosci* 2004 May; 29(3): 208-218.
28. Bohn LM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock – out mice. *J Neurosci* 2000; 20: 9040-5.
29. Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005; 48: 252-263.
30. Bonnefont J, Chapuy E, Clottes E, Alloui A, Eschalié A. Spinal 5-HT<sub>1A</sub> receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. *Pain* 2005; 114(3): 482-90.
31. Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B i wsp. 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.

32. 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.
33. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM i wsp. 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.
34. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707-1716.
35. Bremner D, Narayan M, Anderson E, Staib L i wsp. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-8.
36. 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.
37. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A i wsp. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 107: 44-48.
38. Cesaro P, Ollat H. Pain and its treatment. *European. Neurol* 1997; 38:209-215.
39. Chaplan SR, Pogrel JW, Yaksh TL. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1117-1123.
40. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain* 2008; 9: 122-145.
41. Chen TL, Babiloni C, Ferretti A, Perrucci MG i wsp. Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* 2008; 1;40(4): 1765-71.

42. Choi JJ, Huang GJ, Shafik E, Wu WH, McArdle JJ. Imipramine's selective suppression of an L-type calcium channel in neurons of murine dorsal root ganglia involves G proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 49-53.
43. Ciaramella A, Poli P. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psychooncol* 2001; 10: 156-165.
44. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 102-9.
45. Collins S, Moore R, McQuay H, Wiffen P. Antidepressants and Anticonvulsants for Diabetic Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review *J Pain and Symptom Manage* 2000; 20(6): 449-458.
46. Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2945-2960.
47. Commons KG, Valentino RJ. Cellular basis for the effects of substance P in the periaqueductal gray and dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol* 2002; 20: 447(1): 82-97.
48. Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathol* 2000; 33: 307-309.
49. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004; 107: 54-60.
50. David DJ, Bourin M, Jégo G, Przybylski C i wsp. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1128-1136.
51. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA i wsp. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977; 238 (21): 2291-2292.
52. Deakin JF, Dostrovsky JO. Involvement of the periaqueductal grey matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathways in morphine analgesia: effects of lesions and 5-hydroxytryptamine depletion. *Br J Pharmacol* 1978; 63: 159-165.

53. Demyttenaere K, Reed C, Quail D, Bauer M i wsp. Presence and predictors of pain in depression: Results from the FINDER study. *Journal of Affective Disorders* 2010; 125: 53-60.
54. Diamond D, Campbell A, Park C, Vouimba R. Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 491-495.
55. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ i wsp. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2006; 14: 315-324.
56. 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.
57. Dobrogowski J, Kuś M, Sedlak K, Wordliczek J. *Ból i jego leczenie*. Warszawa. Springer PWN; 1996.
58. 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.
59. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD i wsp. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-7.
60. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH i wsp. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628-41.
61. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Yaris E i wsp. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 161-165.
62. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Ulku C i wsp. Effect of gender on antinociceptive effect of paroxetine in hot plate test in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 292-296.
63. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-27.

64. Duric V, McCarson KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J Pain* 2006; 7: 544-55.
65. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update". *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (3): S3-S14.
66. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT i wsp. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
67. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995; 83(5): 1046-54.
68. Eisenberger N, Lieberman M, Williams K. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302: 290-2.
69. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971-982.
70. Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 245-251.
71. Ennis M, Behbehani M, Shipley MT, Van Bockstaele E, Aston-Jones G. Projections from the periaqueductal gray to the rostromedial pericoerulear region and nucleus locus coeruleus: anatomic and physiologic studies. *J Comp Neurol* 1991; 306: 480-494.
72. Entsuah AR, Gao B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: Comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. *CNS Spectr* 2002; 7: 882-888.
73. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 869-877.



74. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosom* 1999; 40: 57-63.
75. Fava MM, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR i wsp. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychological Medicine* 2004a; 34: 1299-1308.
76. Fava MM, 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* 2004b; 65: 521-530.
77. Fava MM, Wiltse C, Walker D, Brecht S i wsp. Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 113: 263-271.
78. Fields HL. Pain modulation: expectations, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000; 122: 245-253.
79. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 219-245.
80. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment. An evidence based proposal *Pain* 2005; 118: 289-305.
81. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32: 305-316.
82. Flores JA, El Banoua F, Galan-Rodriguez B, Fernandez-Espejo E. Opiate antinociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 2004; 110: 205-214.
83. Frot M, Mauguiere F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003; 126: 438-450.
84. Fukazawa Y, Maeda T, Kiguchi N, Tohya K i wsp. Activation of spinal cholecystikinin and neurokinin-1 receptors is associated with the attenuation of intrathecal morphine

- analgesia following electroacupuncture stimulation in rats. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 159-66.
85. Gallagher RM, Moore P, Chernoff I. The reliability of depression diagnosis in chronic low back pain. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 399-413.
  86. 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.
  87. Gameroff M, Olfson M: Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1232-9.
  88. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults : sex, age and physical disability. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2002; 37: 23-30.
  89. Geha, P, Baliki M, Chialvo D, Harden R i wsp. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain* 2007; 128: 88-100.
  90. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B i wsp. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 341-351.
  91. Ghazni NF, Cahill CM, Stroman PW. Tactile sensory and pain networks in the human spinal cord and brain stem mapped by means of functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 661-7.
  92. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by alpha2A-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82(2): 130-7.
  93. Goldenberg DC, Palmer RH, Mease P, Gendreau RM. One-Year Durability of Response to Milnacipran Treatment for Fibromyalgia. Presented at the 24th Annual American Academy of Pain Medicine Meeting 2008 February 14; 172.
  94. Gorman J, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7(suppl 4): 40-44.

95. Gray AM, Pache DM, Sewell RD. Do alpha2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol* 1999; 6; 378(2): 161-8.
96. Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 669-674.
97. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (7): 5-11.
98. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 621-629.
99. Guiard BP, Guilloux J, Reperant C, Hunt, S.P i wsp. Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal raphe nucleus controls serotonin release in the mouse frontal cortex. *Mol Pharmacol* 2007; 72: 1411-1418.
100. Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Cross-talk between dopaminergic and noradrenergic systems in the rat ventral tegmental area, locus ceruleus, and dorsal hippocampus. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 1463-1475.
101. Gureje O, Von Korff M, Simon G, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 1998; 280: 147-151.
102. Gutierrez M, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Mico J. Interactions of acute morphine with chronic imipramine and fluvoxamine treatment on the antinociceptive effect in arthritic rats. *Neurosci Lett* 2003; 352: 37-40.
103. Hajos-Korcsok E, McQuade R, Sharp T. Influence of 5-HT1A receptors on central noradrenergic activity: microdialysis studies using (+/-)-MDL 73005EF and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1999; 38: 299-306.
104. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
105. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a  $\mu$ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011; 25: 359-70.

106. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 503-509.
107. Hilgier M. Ból przewlekły — problem medyczny i społeczny. *Przewodnik Lekarza* 2001; 2: 6-11.
108. Himmerich H, Binder EB, Kunzel HE, Schuld A i wsp. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 882-8.
109. Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P i wsp. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 510-3.
110. Honda T, Maruta T, Takahashi K. Brain perfusion abnormality in patients with chronic pain. *Keio J Med* 2007; 56: 48-52.
111. Hui-chun L, Ming-yuan Z, Gang W, Hong-geng Z i wsp. Association between painful physical symptoms and clinical outcomes in chinese patients with major depressive disorder: a three-month observational study. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(15): 2063-2069.
112. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH, McClintock SM i wsp. Pain in depression: STAR\*D study findings. *J Psychosom Res* 2007; 63: 113-122.
113. Ikeda T, Ishida Y, Naono R, Takeda R. Effects of intrathecal administration of newer antidepressants on mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neurosci Res* 2009; 63: 42-46.
114. Ise Y, Katayama S, Hirano M, Aoki T i wsp. Effects of fluvoxamine on morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit, antinociception and hyperlocomotion in mice. *Neurosci Lett* 2001; 299: 29-32.
115. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J. Pharmacol. Exp Ther* 2004; 311: 576-584.

116. Jacquet YF, Squires RF. Excitatory amino acids: role in morphine excitation in rat periaqueductal gray. *Behav Brain Res* 1988; 31: 85-88.
117. Jansen AS, Farkas E, Mac Sams J, Loewy AD. Local connections between the columns of the periaqueductal gray matter: a case for intrinsic neuromodulation. *Brain Res.* 1998; 784: 329-336.
118. Jasmin L, Tien D, Janni G, Ohara P.T. Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants? *Pain* 2003; 106: 1-8.
119. Jensen T, Yaksh T. Comparison of the antinociceptive effect of morphine and glutamate at coincidental sites in the periaqueductal gray and medial medulla in rats. *Brain Res* 1989; 476: 1-9.
120. 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.
121. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry J i wsp. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1068-72.
122. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds 3rd CF i wsp. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 591-597.
123. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med* 2001;134:917-925.
124. Keller M. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 2003; 289: 3152-60.
125. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31(4) : 228.

126. Kenneth D. Dementia. In: Neurobiology of Mental Illness. Charney D S. Nestler E. Oxford University Press, New York 2004.
127. Kesim M, Duman EN, Kadioglu M, Yaris E. The different roles of 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors on antinociceptive effect of paroxetine in chemical stimuli in mice. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 61-66.
128. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R i wsp. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-3105.
129. Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 699.
130. Kihara T, Ikeda M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 177-183.
131. Kobayashi T, Hayashi E, Shimamura M, Kinoshita M, Murphy N. Neurochemical responses to antidepressants in the prefrontal cortex of mice and their efficacy in preclinical models of anxiety-like and depression-like behavior: a comparative and correlational study. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197: 567-580.
132. Koch S, Hemrick-Luecke SK, Thompson LK, Evans DC i wsp. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 935-944.
133. Korzeniewska-Rybicka I, Płaźnik A. Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 331-338.
134. Korzeniewska-Rybicka I, Płaźnik A. Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 93-99.
135. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R. Distinct Mechanism for Antidepressant Activity by Blockade of Central Substance P Receptors. *Science* 1998; 11: 1640-1645.

136. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Linzer M i wsp. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med*. 1994; 3: 774-779.
137. Kroenke K, Wu J, Bair M, Krebs E i wsp. Reciprocal Relationship Between Pain and Depression: A 12-Month Longitudinal Analysis in Primary The *Journal of Pain* 2011; 12.9: 964-973.
138. Kuhad A, Bishnoi M, Chopra K. Anti-nociceptive effect of duloxetine in mouse model of diabetic neuropathic pain. *Indian J Exp Biol* 2009; 47: 193-197.
139. Kunz NR, Goli V, Entsuah R, Rudolph R. Diabetic neuropathic pain management with venlafaxine extended release. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(suppl 3): 389.
140. Langman NJ, Smith CG, Whitehead KJ. Selective serotonin re-uptake inhibition attenuates evoked glutamate release in the dorsal horn of the anaesthetised rat in vivo. *Pharmacol Res* 2006; 53: 149-155.
141. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(6): 1059-1071.
142. Lee P, Zhang M, Hong J.P, Chua H.C i wsp. Frequency of painful physical symptoms with major depressive disorder in Asia: relationship with disease severity and quality of life. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 83-91.
143. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain* 1993; 53: 89-94.
144. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10 to 20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18: 211-217.
145. Leuchter AF, Husain MM, Cook IA, Trivedi MH i wsp. STAR\*D Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychological Medicine* 2010; 40: 239-251.

146. Lin EH, Tang L, Katon W, Hegel MT i wsp. Arthritis pain and disability : response to collaborative depression care. *General Hospital Psychiatry* 2006; 28: 482-486.
147. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev* 2009; CD007115.
148. Luo Y, Zhang M, Wu W, Li C i wsp. A randomized double-blind clinical trial on analgesic efficacy of fluoxetine for persistent somatoform pain disorder *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33: 1522-1525.
149. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE i wsp. Amygdala and Hippocampal Volumes in Familial Early Onset Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2007 15;63(4): 385-90.
150. Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination: epidemiologic follow-up study. *Pain* 1993; 53: 163-168.
151. 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.
152. Mahmood D, Akhtar M, Vohora D, Khanam R. Comparison of antinociceptive and antidiabetic effects of sertraline and amitriptyline on streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29: 881-886.
153. Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neuroscience* 1994; 63: 289-294.
154. Marangell LB, Clauw DJ, Choy E, Wang F i wsp. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *Pain* 2011; 152: 31-37.
155. Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Jourdan D. Evidence for a monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain* 2003; 103: 229-235.



156. Masand PS, Narasimhan M, Patkar AA. Paroxetine for somatic pain associated with physical illness: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006; 8: 122-30.
157. Mathew RJ, Weinman ML, Mirabi M. Physical symptoms of depression. *Br J Psychiatry*. 1981; 139: 293-296.
158. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 105-14.
159. Mavandadi S, Ten Have TR, Katz IR, Durai UN i wsp. Effect of depression treatment on depressive symptoms in older adulthood : the moderating role of pain. *Journal of the American Geriatric Society* 2007; 55: 202-211.
160. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE i wsp. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
161. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9(3): 471-81.
162. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S i wsp. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675-682.
163. Mazza M, Mazza O, Pazzaglia C, Padua L, Mazza S. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11: 1049-52.
164. McBeth J, Silman A, Gupta A, Chiu Y i wsp. Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain: findings of a population-based prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 360-71.
165. McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. *AACN Clin* 2000; 11: 168-178.
166. McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1529-47.

167. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D i wsp. Asystematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227.
168. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; 6:121-126.
169. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
170. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A New conceptual model. W książce *The Skin Senses* 2012; Roz. 20: 423 -449.
171. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New theory. *Science*. 1965; 150:971-979.
172. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *A Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27(7): 348-54.
173. Micó JA, Gibert-Rahola J, Casas J, Rojas O i wsp. Implication of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(2):139-45.
174. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002919.
175. Mondal S, Sharma VK, Das S, Goswami U, Gandhi A. Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51: 69-75.
176. Mongeau R, De Montigny C, Blier P. Activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors enhances the electrically evoked release of [<sup>3</sup>H] noradrenaline in rat brain limbic structures. *Eur J Pharmacol* 1994; 256: 269-279.
177. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134: 382-389.
178. Mork A, Kreilgaard M, Sánchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 167-173.

179. Morse A, Barlow C. Unraveling the complexities of neurogenesis to guide development of CNS therapeutics. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006; 3: 495-501.
180. Muller JE, Wentzel I, Koen L, Niehaus DJ i wsp. Escitalopram in the treatment of multisomatoform disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23: 43-8.
181. Muñoz RA, McBride ME, Brnabic AJ, López CJ. Major depressive disorder in Latin America: the relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. *J Affect Disord* 2005; 86: 93-98.
182. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
183. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE i wsp. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030 an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 4493-4497.
184. Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain.* 2012; 153: 990-7.
185. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26: 989-1002.
186. Nemeroff CB. Mood Disorders. In *Neurobiology of Mental Illness*. Charney D, Nestler E. Oxford University Press. New York 2004.
187. Nemeroff CB. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing venlafaxine and SSRIs: The evidence revisited. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association 2005.
188. Nemeroff CB, Entsuah R, Willard LB, Demitrack MA, Thase ME Comprehensive pooled analysis of remission data: Venlafaxine versus SSRIs (COMPARE). Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association 2003.
189. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ i wsp. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.

190. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han J. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004; 10: 221-34.
191. Ni Y, Miledi R. Blockage of 5HT<sub>2C</sub> serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 2036-2040.
192. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15: 7539-7547.
193. Nicholson B, Passik DD. Management of chronic noncancer pain in primary care setting. *South Med J* 2007; 10: 1028-1036.
194. Nickola TJ, Ignatowski TA, Spengler RN. Antidepressant drug administration modifies the interactive relationship between "alpha 2-adrenergic sensitivity and levels of TNF in the rat brain. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 50-58.
195. Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR, Cook IA i wsp. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder : preliminary findings from STAR\*D. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66: 1002-1011.
196. Obata H, Saito S, Koizuka S, Nishikawa K, Goto F. The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 2005; 100: 1406-1410.
197. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 39-47.
198. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3-Inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1169-78.
199. Onal A, Parlar A, Ulker S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 88: 171-178.

200. 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.
201. Ortega-Alvaro A, Acebes I, Saracibar G, Echevarria E i wsp. Effect of the antidepressant nefazodone on the density of cells expressing mu-opioid receptors in discrete brain areas processing sensory and affective dimensions of pain. *Psychopharmacology* 2004; 176: 305-311.
202. Oshiro Y, Quevedo AS, McHaffie JG, Kraft RA, Coghill R. Brain mechanisms supporting spatial discrimination of pain. *J Neurosci* 2007; 27: 3388-3394.
203. Otsuka N, Kiuchi Y, Yokogawa F, Masuda Y i wsp. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats. *J Anesth* 2001; 15: 154-158.
204. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram In painful polyneuropathy: A randomized, placebo – controlled, cross-over trial. *Pain* 2009; 139: 275-283.
205. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 345-350.
206. Pakulska W. Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Acta Pol Pharm* 2004; 61: 157-163.
207. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: (suppl E1): 03.
208. Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G. Anti-nociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182: 551-561.
209. Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M i wsp. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP): a clinical trial". *BMC medicine* 2009; 7: 60.

210. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122: 1765-1780.
211. Pezet S, McMahon S. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 507-38.
212. Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, Thomas PG, Penhall RK. A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*. 1982 Oct;14(2):169-79.
213. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S i wsp. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 2001; 21: 9896-9903.
214. Price DD. Central neural mechanism that interrelate sensory and affective dimension of pain. *Molecular Interv* 2002; 2: 392-402.
215. Raison C, Capuron L, Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24-31.
216. Rakesh J. Single-Action Versus Dual-Action Antidepressants. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2004; 6 (suppl 1): 7-11.
217. Reichenberg K, Gaillard-Plaza G, Montastruc JL. Influence of naloxone on the antinociceptive effects of some antidepressant drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 275(1): 78-85.
218. Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, Ransil BJ, Warfield CA. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain* 1997; 13: 324-329.
219. 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.
220. Rudolph RL. Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: A literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2002; (415): 24-30.

221. Rumore MM, Schlichting DA. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain* 1986; 25: 7-22.
222. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25: 1089-94.
223. Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Shackman AJ, Davidson RJ. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 993-1003.
224. Sánchez C, Bergqvist PB, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotoninreuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology (Berl)* 2003a; 167: 353-62.
225. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 163-76.
226. Sánchez C, Gruca P, Bien E, Papp M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2003b; 75: 903-907.
227. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 467-89.
228. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003; 55:1-20.
229. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80 (1-2): 45-55.
230. Sawynok J, Reid AR, Liu XJ, Parkinson F. Amitriptyline enhances extracellular tissue levels of adenosine in the rat hindpaw and inhibits adenosine uptake. *Eur J Pharmacol* 2005; 22; 518 (2-3): 116-22.

231. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561-1565.
232. Schatzberg AF. Safety and tolerability of antidepressants: weighing the impact on treatment decisions. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (8): 26-34.
233. Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner I, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2007; 28: 1-4.
234. Schneider F, Habel U, Holthusen H, Kessler C i wsp. Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiol* 2001; 43: 175-185.
235. Schreiber S, Backer MM, Chaim G, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273: 85-88.
236. 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 Neurosci* 2002; 18: 143-149.
237. Schreiber S, Pick CG. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 464-468.
238. Seifert F, Maihofner C. Representation of cold allodynia in the human brain – a functional MRI study. *Neuroimage* 2007; 35: 1168-1180.
239. Send-up SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 88: 389-400.
240. Sheline Y, Gado M, Kraemer H. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-8.
241. Shi L, Liu J, Zhao Y. Comparative effectiveness in pain-related outcomes and health care utilizations between veterans with major depressive disorder treated with duloxetine and other antidepressants: a retrospective propensity score-matched comparison. *Pain Practice* 2012; 12: 12 374-381.



242. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K i wsp. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-5.
243. Shipton EA. *Pain acute and chronic*. Arnold 1999.
244. Sierralta G, Pinardi H, Miranda HF. Effect of p-Chlorophenylalanine and  $\alpha$ -Methyltyrosine on the Antinociceptive Effect of Antidepressant Drugs *Pharmacology & Toxicology* 1995; 4: 276-280.
245. Simon GE, von Korff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1328-1335.
246. Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS i wsp. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(3): 230-233.
247. 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.
248. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83 (3): 389-400.
249. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy *Neurology* 2000; 55 (7): 915-920.
250. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 399-409.
251. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.
252. Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 737.

253. Sounvoravong S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Modification of antiallodynic and antinociceptive effects of morphine by peripheral and central action of fluoxetine in a neuropathic mice model. *Acta Biol Hung* 2007; 58: 369-379.
254. Stahl SM. Does depression hurt? *J. Clin. Psychiatry* 2002a; 63: 273-274.
255. Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J.Clin.Psychiatry* 2002b; 63: 382-383.
256. Stahl SM, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 9-13.
257. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: A pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry* 2002; 15;52 (12): 1166-74.
258. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003; 28: 2540-2545.
259. Stezhka VV, Lovick TA. Inhibitory and excitatory projections from the dorsal raphe nucleus to neurons in the dorsolateral periaqueductal gray matter in slices of midbrain maintained in vitro. *Neuroscience* 1994; 62: 177-187.
260. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 2003; 103 (1-2): 49-55.
261. Suehiro K, Funao T, Fujimoto Y, Yamada T i wsp. Relationship between noradrenaline release in the locus coeruleus and antiallodynic efficacy of analgesics in rats with painful diabetic neuropathy. *Life Sci.* 2013; 92: 1138-44.
262. Summer G, Romero-Sandoval E, Bogen O, Dina O i wsp. Proinflammatory cytokines mediating burn-injury pain. *Pain* 2008; 135: 98-107.
263. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 557-559.

264. Szabo ST, Blier P. Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT(2A) receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 983-991.
265. Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J i wsp. Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naïve females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2007; 156: 83-6.
266. Thase ME. Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41: 58-85.
267. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Psychiatry* 2001; 178: 234-241.
268. Tracey I, Mantyh P. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-391.
269. Tsai SJ. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in the antinociceptive effect of antidepressants in neuropathic pain. *Med Hypotheses* 2005; 65: 530-533.
270. Tura B, Tura SM. The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res* 1990; 518: 19-22.
271. Uher R, Wolfgang M, Hauser J, Marusic A i wsp. Differential efficacy of escitalopram and nortryptiline on dimensional measures of depression *BJP* 2009; 194: 252-259.
272. Valentino RJ, Foote SL. Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci* 1988; 8: 1016-1025.
273. Valverde O, Mico JA, Maldonado R, Mellado M, Gilbert-Rahola J. Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioural pain tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 1073-1092.

274. Van Bockstaele EJ, Bajic D, Proudfit H, Valentino RJ. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiol Behav* 2001a; 73: 273-283.
275. Van Bockstaele EJ, Menko AS, Drolet G. Neuroadaptive responses in brainstem noradrenergic nuclei following chronic morphine exposure. *Mol Neurobiol* 2001b; 23: 155-171.
276. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 2008; 68: 2611-2632.
277. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988; 32:173-183.
278. Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 91-100.
279. Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 30: 101-108.
280. Wang QP, Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res. Bull.* 1994; 34: 575-585.
281. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-71.
282. Wilson-Gerwing T, Verge V. Neurotrophin-3 attenuates galanin expression in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2006; 141: 2075-85.
283. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu 2007; PZWL, ISBN 978-83-200-3498-1.
284. Xia J, Chen J, Zhou Y, Zhang J i wsp. Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 500-2, 506.

285. Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, Otsuka N i wsp. An Investigation of Monoamine Receptors Involved in Antinociceptive Effects of Antidepressants. *Anesth Analg* 2002; 95: 163-8.
286. Zhang R, Nagata T, Hayashia T, Miyataa M, Kawakam Y. Intracerebroventricular injection of trazodone produces 5-HT receptor subtype mediated anti-nociception at the supraspinal and spinal levels. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 419-424.
287. Zhuo M, Gebhart GF. Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res* 1991; 550: 35-48.
288. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y i wsp. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (11): 1145-53.

## 10. Załączniki

### 10.1. Zgoda Komisji Bioetycznej

UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
**KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

Adres :  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854-62-51, 854-60-60  
fax. (+48 61) 854-61-07  
[www.bioetyka.amp.edu.pl](http://www.bioetyka.amp.edu.pl)

#### Uchwała nr 782/07

*Na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz.U.z 2002r. Nr 21, poz.204 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47, poz.480 ); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 3 stycznia 2007r. w sprawie wzoru wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego oraz o wydanie przez komisję bioetyczną opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego, kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.*

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 06 września 2007 r.**

**rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:**

**dr hab. Jan Jaracz**

**w sprawie prowadzenia badań w**

**Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu**

**Członkowie zespołu  
badawczego:**

**lek. med. Karolina Gattner**

**Temat**

**badani: "Wpływ escitalopramu, nortryptyliny i wenlafaksyny na  
objawy bólowe w depresji."**

**Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań**

Przewodniczący Komisji

Prof. dr hab. med. Zygmunt Przybylski

## 10.2. Formularz zgody na udział w badaniu

Tytuł badania: „Wpływ escitalopramu, nortryptyliny i wenlafaksyny na objawy bólowe w depresji „

### INFORMACJA DLA BADANEGO:

Dolegliwości bólowe o niewyjaśnionej etiologii występują u większości pacjentów z rozpoznaną depresją i należą do grupy objawów somatycznych tej choroby.

Depresja i ból mają wspólne mechanizmy neuroprzebieżnikowe. Za podstawowe objawy depresji w tym także za objawy somatyczne takie jak ból, odpowiedzialny jest niedobór czynnościowy w zakresie przekazywania serotoninergricznego i noradrenergricznego.

Celem niniejszego badania jest ocena przeciwbólowego działania leków przeciwdreprezyjnych: escitalopramu (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny), nortryptyliny (trójcyklicznego leku przeciwdreprezyjnego o działaniu noradrenergricznym) i wenlafaksyny (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) na nasilenie objawów bólowych u chorych na drepreję oraz ocena zależności między występowaniem objawów bólowych, a efektem terapeutycznym badanych leków.

### PYTANIA:

Jeżeli masz pytania związane z badaniem i swoim uczestnictwem w nim, skontaktuj się z lekarzem prowadzącym: Karolina Gattner tel: 603 999 607

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badań oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:.....

PODPIS .....

DATA:.....

### 10.3. Skala depresji Becka (BDI)

Imię i nazwisko

Data

#### SKALA DEPRESJI BECKA

Ocena dotyczy:

- a) ostatniej doby
- b) minionego tygodnia
- c) minionego miesiąca

#### 1.

0. Nie jestem smutny ani przygnębiony

- 1. Odczuwam często smutek, przygnębienie
  - 2. Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę się uwolnić od tych przeżyć
  - 3. Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania
- 

#### 2.

0. Nie przejmuję się zbyt przyszłością

- 1. Często martwię się o przyszłość
  - 2. Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego na mnie nie czeka
  - 3. Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.
- 

#### 3.

0. Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań

- 1. Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni
  - 2. Kiedy spoglądam na to, co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań
  - 3. Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle
- 

#### 4.

0. To co robię sprawia mi przyjemność

- 1. Nie cieszy mnie to co robię
- 2. Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia
- 3. Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności; wszystko mnie nuży



---

**5.**

- 0. Nie czuję się winnym ani wobec siebie, ani wobec innych
  - 1. Dość często miewam wyrzuty sumienia
  - 2. Często czuję, że zawiniłem
  - 3. Stale czuję się winnym
- 

**6.**

- 0. Sądzę, że nie zasługuję na karę
  - 1. Sądzę, że zasługuję na karę
  - 2. Spodziewam się ukarania
  - 3. Wiem, że jestem karany (lub ukarany)
- 

**7.**

- 0. Jestem z siebie zadowolony
  - 1. Nie jestem z siebie zadowolony
  - 2. Czuję do siebie niechęć
  - 3. Nienawidzę siebie
- 

**8.**

- 0. Nie czuję się gorszy od innych ludzi
  - 1. Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy
  - 2. Stale potępiam siebie za popełnione błędy
  - 3. Winię siebie za wszystko zło, które istnieje
- 

**9.**

- 0. Nie myślę o odebraniu sobie życia
  - 1. Myślę o samobójstwie – ale nie mógłbym tego dokonać
  - 2. Pragnę odebrać sobie życie
  - 3. Popelnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność
- 

**10.**

- 0. Nie płaczę częściej niż zwykle
- 1. Płaczę częściej niż dawniej

2. Ciągłe chce mi się płakać
  3. Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie
- 

**11.**

0. Nie jestem bardziej podenerwowany niż zwykle
  1. Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej
  2. Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony
  3. Wszystko, co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne
- 

**12.**

0. Ludzie interesują mnie jak dawniej
  1. Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej
  2. Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi
  3. Utraciłem wszelkie zainteresowania innymi ludźmi
- 

**13.**

0. Decyzje podejmuję łatwo, tak jak dawniej
  1. Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji
  2. Mam dużo trudności z podjęciem decyzji
  3. Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji
- 

**14.**

0. Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej
  1. Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie
  2. Czuję, wyglądam coraz gorzej
  3. Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco
- 

**15.**

0. Mogę pracować tak jak dawniej
  1. Z trudem rozpoczynam każdą czynność
  2. Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek
  3. Nie jestem w stanie nic robić
-

**16.**

0. Sypiam dobrze, jak zwykle
  1. Sypiam gorzej niż dawniej
  2. Rano budzę się 1-2 godzin za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć
  3. Budzę się kilka godzin wcześniej i nie mogę usnąć
- 

**17.**

0. Nie męczę się bardziej niż dawniej
  1. Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio
  2. Męczę się wszystkim, co robię
  3. Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić
- 

**18.**

0. Mam apetyt nie gorszy niż dawniej
  1. Mam trochę gorszy apetyt
  2. Apetyt mam wyraźnie gorszy
  3. Nie mam w ogóle apetytu
- 

**19A**

0. Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca)
  1. Straciłem na wadze więcej niż 2 kg
  2. Straciłem na wadze więcej niż 4 kg
  3. Straciłem na wadze więcej niż 6 kg
- 

**19B**

Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze

Tak

Nie

---

**20.**

0. Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze
1. Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcia, bóle
2. Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę
3. Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć

---

**21.**

- 0. Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom
  - 1. Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu)
  - 2. Problemy płciowe wyraźnie mniej mnie nie interesują
  - 3. Utraciłem wszelkie zainteresowanie sprawami seksu
- 

SUMA PUNKTÓW:

## 10.4. Skala depresji Hamiltona (HAM-D)

### 1. Nastroj depresyjny

0 = nie stwierdza się

1 = ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu

2 = ujawnia depresję spontanicznie

3 = stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)

4 = depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

### 2. Poczucie winy

0 = nie stwierdza się

1 = poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie

2 = rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości

3 = przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy

4 = omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

### 3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze

0 = nie stwierdza się

1 = poczucie, że nie warto żyć

2 = pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną

3 = myśli o samobójstwie, zamiary

4 = próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

### 4. Zaburzenia zasypiania

0 = nie stwierdza się

1 = sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)

2 = częste, znaczne trudności z zasypianiem

### 5. Sen płytki, przerywany

0 = nie stwierdza się

1 = płytki, niespokojny sen

2 = budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

### 6. Wczesne budzenie się

0 = nie stwierdza się

1 = budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie

2 = budzenie się zbyt wczesne z niemożnością ponownego uśnięcia

### **7. Aktywność złożona, praca**

0 = nie stwierdza się zaburzeń aktywności

1 = poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej

2 = utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby

3 = zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie

4 = niezdolność do pracy, przerwa w pracy, w oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności

### **8. Spowolnienie, zahamowanie**

(myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

0 = nie stwierdza się

1 = nieznaczne

2 = wyraźne spowolnienie

3 = na skutek zahamowania – trudności w przeprowadzeniu badania

4 = osłupienie

### **9. Niepokój, podniecenie ruchowe**

0 = nie stwierdza się

1 = zaznaczony niepokój manipulacyjny

2 = wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami

3 = niepokój ruchowy, niemożność przebywania w jednym miejscu

4 = podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

### **10. Lęk – objawy depresyjne**

0 = nie stwierdza się

1 = subiektywne: napięcie, rozdrażnienie

2 = martwienie się drobiazgami

3 = cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach

4 = lęk i objawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

### **11. Lęk – objawy somatyczne**

(oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

0 = nie stwierdza się

1 = łagodne (nieznacznie) nasilone

2 = umiarkowanie nasilone

3 = znaczne (ciężkie) nasilenie

4 = nasilenie bardzo duże, dominuje

### **12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia**

0 = nie stwierdza się

1 = brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu

2 = jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)

### **13. Objawy somatyczne ogólne**

0 = nie stwierdza się

1 = uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii

2 = znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

### **14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania**

0 = nie stwierdza się

1 = nasilenie łagodne

2 = nasilenie znaczne

x = nie dotyczy

### **15. Hipochondria**

0 = nie stwierdza się

1 = zaabsorbowanie problemem własnego ciała

2 = nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą

3 = narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia

4 = urojenia hipochondryczne

## **16. Ubytek masy ciała**

A = ocena danych z wywiadu (przeszłość)

0 = nie stwierdza się

1 = prawdopodobnie wystąpiła utrata masy ciała w związku z obecną chorobą

2 = potwierdzona utrata masy ciała

**B. Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)**

0 = poniżej 0,5 kg

1 = od 0,5 do 1 kg (na tydzień)

2 = powyżej 1 kg (na tydzień)

## **17. Krytycyzm (wgląd)**

0 = poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)

1 = krytycyzm częściowo zachowany- poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji przemęczenie itp.



## **10.5. Skala depresji Montgomery-Åsberg (MADRS)**

### **1. Smutek obserwowany przez badającego**

0 nie stwierdza się smutku

1

2 pacjent sprawia wrażenie smutnego, ale bez trudności można go pocieszyć

3

4 przez większość czasu sprawia wrażenie smutnego i nieszczęśliwego

5

6 przez cały czas sprawia wrażenie bardzo smutnego. Skrajnie przygnębiony

### **2. Skargi na smutek**

0 sporadycznie występuje smutek, związany z okolicznościami życiowymi

1

2 smutek lub przygnębienie, ale nastrój może bez trudności ulec poprawie

3

4 przenikliwe uczucie smutku lub przygnębienia

5

6 smutek, przygnębienie, cierpienie utrzymują się stale, nie ulegają wahaniom

### **3. Poczucie napięcia wewnętrznego**

0 pacjent spokojny, jedynie przelotne poczucie napięcia wewnętrznego

1

2 okresowo występuje poczucie zdenerwowania i dyskomfortu związanego z chorobą

3

4 stałe uczucie napięcia wewnętrznego lub pojawiające się okresowo napady paniki, nad którymi pacjent z trudnością panuje

5

6 ciągle uczucie lęku lub przerażenia; przytłaczająca panika

### **4. Skrócenie snu**

0 pacjent śpi jak zwykle

1

2 niewielkie trudności w zasypianiu lub niewielkie skrócenie bądź spłylenie snu (sen przerywany)

3

4 skrócenie snu o co najmniej 2 godziny lub co najmniej 2-godzinna przerwa we śnie

5

6 mniej niż 2 lub 3 godziny snu

### **5. Zmniejszenie apetytu**

0 apetyt normalny lub wzmożony

1

2 apetyt nieznacznie zmniejszony

3

4 brak apetytu; jedzenie pozbawione smaku

5

6 chory wymaga namawiania do jedzenia

### **6. Trudności w koncentracji uwagi**

0 nie stwierdza się trudności w koncentracji uwagi

1

2 przemijające trudności w skupieniu myśli

3

4 trudności w koncentracji uwagi i skupieniu myśli, zmniejszające zdolność do czytania lub podtrzymywania rozmowy

5

6 czytanie lub prowadzenie rozmowy wymaga wielkiego wysiłku

### **7. Znużenie, męczliwość**

0 nie stwierdza się trudności w podejmowaniu działania. Spowolnienie nie występuje

1

2 trudności w rozpoczynaniu czynności

3

4 trudności w rozpoczynaniu prostych codziennych czynności. Ich wykonywanie wymaga od pacjenta wysiłku

5

6 stałe znużenie; pacjent nie jest zdolny do wykonywania jakichkolwiek czynności bez pomocy

## **8. Niemożność przeżywania uczuć**

0 normalne zainteresowanie otoczeniem i innymi ludźmi

1

2 obniżenie zdolności do czerpania radości ze zwykłych zainteresowań

3

4 utrata zainteresowań otoczeniem; utrata uczuć dla przyjaciół i znajomych

5

6 poczucie braku emocji, niemożność odczuwania gniewu, żalu lub przyjemności i całkowity lub nawet bolesny brak uczuć wobec najbliższej rodziny oraz przyjaciół

## **9. Pesymistyczne myśli**

0 nie ma pesymistycznych myśli

1

2 przemijające myśli o niepowodzeniach, samooskarżanie się lub deprecjonowanie własnej wartości

3

4 stałe samooskarżanie się lub zdecydowane, ale wciąż mieszczące się w granicach racjonalnych, myśli o winie i grzechu; pesymistyczna ocena przyszłości

5

6 urojenia klęski materialnej, grzechu, którego nie można odkupić i winy; samooskarżanie się absurdalne i niezmiennie w treści

## **10. Myśli samobójcze**

0 pacjent cieszy się życiem lub przyjmuje je takim jakie jest

1

2 znużenie życiem; przelotne myśli o samobójstwie

3

4 prawdopodobnie lepiej byłoby nie żyć. Myśli samobójcze występują często, a samobójstwo jest rozważane jako możliwe rozwiązanie, ale bez dokładnych planów i zamiarów

5

6 plany popełnienia samobójstwa, jeśli nadarzy się okazja. Aktywne przygotowania do popełnienia samobójstwa

## 10.6. Kwestionariusz dla pacjenta oraz skala VAS

Inicjały: \_\_ – \_\_      Data badania \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Dzień leczenia 0

Jak długo trwa obecny epizod depresji?.....tyg.

Czy w tym okresie występowały dolegliwości bólowe?

- |                      |     |     |
|----------------------|-----|-----|
| 1. Głowy             | TAK | NIE |
| 2. Szyi i karku      | TAK | NIE |
| 3. W kl. piersiowej  | TAK | NIE |
| 4. W jamie brzusznej | TAK | NIE |
| 5. Kończyn górnych   | TAK | NIE |
| 6. Kończyn dolnych   | TAK | NIE |

Czy ból miał charakter stały (przewlekły)?      TAK    NIE  
okresowy      TAK    NIE    jeżeli tak to czy  
występował  
codziennie      TAK    NIE    jeżeli NIE to  
Ile razy w tygodniu      .....

Średnio ile godzin/dobę      .....

### Skala VAS

**Jakie jest nasilenie bólu? Proszę zaznaczyć kreską na poniższej skali.**

Ból nie występuje |-----| Najsilniejszy ból jaki można sobie wyobrazić

Ból nie występuje |-----| Najsilniejszy ból jaki można sobie wyobrazić

**Jak uciążliwy był ból odczuwany w ostatnim okresie?**

Wcale nie był uciążliwy | \_\_\_\_\_ | Niezwykle uciążliwy

**Jak odczuwany ból przeszkadzał Panu/i w typowych codziennych czynnościach?**

Wcale nie przeszkadza | \_\_\_\_\_ | Całkowicie uniemożliwia

Inicjały: \_\_ – \_\_      Data badania \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Dzień leczenia \_\_\_\_\_

Czy obecnie występują bóle:

- |                      |     |     |                                  |     |     |
|----------------------|-----|-----|----------------------------------|-----|-----|
| 1. Głowy             | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |
| 2. Szyi i karku      | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |
| 3. W kl. piersiowej  | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |
| 4. W jamie brzusznej | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |
| 5. Kończyn górnych   | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |
| 6. Kończyn dolnych   | TAK | NIE | Czy występowały także wcześniej? | TAK | NIE |

Inicjały: \_\_\_ - \_\_\_ Okres od: (dd/mm/rr) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ do \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Lek: \_\_\_\_\_ dawka: \_\_\_\_\_ mg

Proszę o zaznaczenie w tabeli czy w kolejnych dniach odczuwał/a Pan/ Pani ból. Jeżeli TAK, to proszę podać jego lokalizację (głowa, szyja i kark, klatka piersiowa, jama brzuszna, kończyny górne, dolne, inne) po cząstek i koniec oraz zaznaczyć pionową kreską jego nasilenie w skali **BÓL nie występuje do najsilniejszy ból jaki można sobie wyobrazić**. W przypadku kiedy jednego dnia ból był zlokalizowany w dwóch miejscach proszę wypełnić oddzielne wiersze.

dzień	data	Ból TAK NIE	Lokalizacja bólu	Początek (godzina)	Koniec (godzina)	Lek przeciwbólowy NIE TAK (jaki)	Ból nie występuje	Najsilniejszy ból jaki można sobie wyobrazić
1							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>