

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Piotr Wierziński**

Indywidualna Praktyka Lekarska w Łodzi

# Kiedy depresja boli

## Depression and pain

**Streszczenie**

Obecnie jest wystarczająco dużo dowodów, by twierdzić, że depresja jest chorobą ogólnoustrojową. Przewlekłe stany bólowe są związane z częstszym występowaniem depresji. Wynika to z wzajemnych uwarunkowań bólu i depresji na poziomie neuroanatomicznym oraz immunologicznym. Ból nie jest jednym z kryterium depresji, mimo to jego występowanie będzie się wiązało z większym ryzykiem pojawienia się zaburzeń depresyjnych. Sama depresja również wpływa na próg odczuwania bólu. Leki przeciwdepresyjne działają też przeciwbólowo, co wykorzystuje się w praktyce klinicznej. Efektywniejsze w leczeniu bólu są leki o dwumediatorowym mechanizmie działania oraz takie, które wpływają na układ noradrenergiczny. Zalicza się do nich leki z grupy SNRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

**Słowa kluczowe**

depresja, ból, leki przeciwdepresyjne

**Abstract**

A sufficient amount of evidence has been collected to regard depression as a systemic disease. Chronic pain is a frequent concomitant of depression, which results from the fact that pain and depression share the same conditions at the neuroanatomic and immunological level to develop. Although pain is not included in diagnostic criteria, its occurrence is linked to a higher risk of developing depression disorders. Depression alone also affects the pain threshold. Antidepressants act as painkillers, and this knowledge is applied in clinical practice. The more effective antidepressants acting as painkillers include those with a dual mediation effect and those affecting the noradrenergic system – these also include SNRI and TCA drugs.

**Key words**

depression, pain, antidepressive drugs

## Wstęp

Według danych WHO depresja jest obecnie drugą przyczyną niepełnosprawności na świecie. Chorobowość roczna na depresję wynosi 6–12%. Rozpowszechnienie zaburzenia depresyjnego w ciągu roku na podstawie DSM-V w USA wynosi 7%, w Europie na podstawie kryteriów DSM-IV 3,9%. W Polsce w badaniu Epidemiologia Zaburzeń Psychiatrycznych i Dostępność Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej (EZOP), opierając się na kwestionariuszu CIDI, rozpowszechnienie oceniono na 3%. Szacuje się, że na depresję choruje w Polsce ok. 1,5–2 mln osób. Kobiety chorują częściej od mężczyzn (1,5–3 razy). Typowy wiek zachorowania na depresję to 40.–50. rok życia. Po 50. roku życia ujawnia się 10% depresji. Więcej niż 3 epizody w swoim życiu będzie miało 25% pacjentów cierpiących z powodu depresji [1–10]. Objawy depresji zostały zdefiniowane w jej kryteriach diagnostycznych ICD-10 czy DSM-V. Objawy powinny występować w tym samym czasie przez większą część dnia oraz powinny stanowić wyraźną zmianę w stosunku do stanu, kiedy pacjent nie miał takich objawów. W praktyce trudno czasem to zobiektywizować, dlatego istotny jest również wywiad od bliskich pacjenta. Objawy depresji przedstawiono w tabeli 1.

## Obraz kliniczny depresji

Zaburzenia depresyjne nie są jednorodnym zaburzeniem psychicznym. Konstelacja objawów może być tak różna, że pacjenci z rozpoznaniem depresji mogą prezentować odmienny obraz kliniczny, mając nadal to samo rozpoznanie. Istotny problem stanowi również depresja maskowana. Tym mianem określa się depresję, w której dominuje jeden objaw, wyjątkowo nasilony u pacjenta. Szczególną grupą są pacjenci z wyraźnymi objawami somatycznymi, którzy nie mają uchwytnych medycznie przyczyn dolegliwości. Stają się oni pacjentami niepsychiatrycznej opieki zdrowotnej, ponieważ poszukują przyczyn swoich dolegliwości somatycznych. Diagnostyka różnicowa często nie daje odpowiedzi na pytanie o etiologię objawów, a pacjent zwykle nie decyduje się na konsultację psychologiczno-psychiatryczną albo bardzo sceptycznie podchodzi do takiej sugestii. Najczęstsze „maski” depresji przedstawiono w tabeli 2.

## Ból i depresja

Ból należy do objawów bardzo często współistniejących w przebiegu zaburzeń afektywnych i zaburzeń lękowych. Mimo to nie jest formalnym kryterium diagnostycznym depresji ani lęku. Jeśli dolegliwości

Tabela 1. Objawy depresji

Objawy depresyjne	Objawy lękowe	Objawy fizyczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenie nastroju, smutek, przygnębienie</li> <li>• anhedonia</li> <li>• nadwrażliwość, irytacja</li> <li>• spowolnienie toku myślenia, poczucie osłabienia pamięci</li> <li>• zaburzenia snu, zaburzenia rytmu okołodobowego</li> <li>• poczucie winy, pesymistyczna ocena przyszłości, poczucie małej wartości, urojenia</li> <li>• zniechęcenie do życia, brak nadziei</li> <li>• ideacje samobójcze, myśli samobójcze, tendencje i próby samobójcze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nerwowość, drażliwość</li> <li>• rozmyślanie</li> <li>• zamartwianie się</li> <li>• trwożliwe oczekiwanie</li> <li>• izolacja od otoczenia</li> <li>• unikanie kontaktów interpersonalnych</li> <li>• obsesyjne ruminacje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „słabość fizyczna”</li> <li>• anergia</li> <li>• stałe zmęczenie</li> <li>• nadmierna męczliwość</li> <li>• bóle głowy, bóle pleców</li> <li>• bóle mięśni, stawów, bóle „całego ciała”</li> <li>• spadek wagi, zaparcia, suchość błon śluzowych</li> </ul>

Tabela 2. „Maski” depresji

Rodzaj „maski” depresji	Postać kliniczna
psychopatologiczna	zaburzenia lękowe, zaburzenia łaknienia, natręctwa
zaburzone rytmy biologiczne	bezsenna, nadmierna senność
psychosomatyczna	zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, bóle i dyskomfort w klatce piersiowej, świąd skóry
związane z bólem	neuralgie, idiopatyczne objawy bólowe bez uchwytnych przyczyn ogólnomedycznych, bóle głowy
behawioralne	nadużywanie alkoholu, uzależnienie od leków uspokajających i nasennych

bólów pojawiły się jako pierwsze, to jest bardzo prawdopodobne, że wraz z narastającą przewlekłością bólu z czasem pojawiają się u takich pacjentów objawy typowe dla zaburzeń afektywnych: spadek nastroju, męczliwość, drażliwość, zwiększona impulsywność, zaburzenia snu, apatia, zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci. Te wzajemne powiązania między bólem a depresją zdają się potwierdzać liczne obserwacje i badania, w których wykazano, że im więcej somatycznych objawów bólowych zgłasza pacjent, tym większe są szanse na znalezienie u niego zaburzeń depresyjnych [11]. Szacuje się, że 70% pacjentów z depresją zgłasza występowanie dolegliwości bólowych [12], w badaniu STAR\*D 80% pacjentów z rozpoznaną depresją zgłaszało liczne dolegliwości bólowe [11]. W badaniu Demyttenaere i wsp. z 2010 r. [14] w populacji osób z depresją dolegliwości bólowe zgłaszało 95% pacjentów. Osoby w podeszłym wieku skarżą się na dużo więcej dolegliwości bólowych niż osoby młodsze [15]. Warto podkreślić, że pacjenci chorujący przewlekle na choroby somatyczne, w których ból jest jednym z głównych objawów, częściej zapadają na depresję. Ryzyko wystąpienia depresji jest tym większe, im ból trwa dłużej oraz im bardziej jest nasilony. Ryzyko depresji u pacjentów z bólem utrzymującym się powyżej 6 miesięcy wzrasta 4-krotnie [16].

### Depresja jako „ból psychiczny”

Pacjenci depresyjni często odczuwają „ból duszy”. Wynika on z objawów i myślenia pacjenta depresyjnego. Dominujące obniżenie nastroju, spadek codziennej aktywności oraz anhedonia (brak odczuwania przyjemności z rzeczy lub czynności, które dotychczas sprawiały radość) powodują, że pacjent czuje się, jakby był „znieczulony emocjonalnie”. Poczucie braku sensu, rezygnacja, narastający smutek, poczucie pustki emocjonalnej oraz kształtujące się poczucie winy powodują niekiedy niezwykle silny ból psychiczny, określany przez niektórych pacjentów jako „ból życia”. Przytłaczające emocje i poczucie znalezienia się w sytuacji bez wyjścia, bycia w pułapce – w połączeniu z bólem psychicznym powodują, że pacjent znajduje się w grupie ryzyka popełnienia czynu samobójczego, ponieważ mogą pojawić się u niego ideacje samobójcze, które są początkiem rozważań na temat samobójstwa jako „wyjścia z trudnej sytuacji”.

### Neuroanatomia bólu i depresji

Liczne badania dostarczają wystarczającej ilości dowodów, by stwierdzić, że niektóre struktury mózgu

odpowiedzialne za regulację procesów związanych z nastrojem biorą udział również w integrowaniu i przetwarzaniu bodźców bólowych. Do takich struktur zalicza się korę przedczołową, przednią korę zakrętu obręczy, jądra migdałowe, hipokamp i korę wyspy.

Kora przedczołowa jest odpowiedzialna za funkcje wykonawcze, które w stanach depresyjnych są zaburzone [17]. W przewlekłych dolegliwościach bólowych wykazano zmianę aktywności kory przedczołowej [18].

Przednia część zakrętu obręczy odpowiada m.in. za nadanie bodźcowi znaczenia emocjonalnego. Odczuwanie bólu aktywuje korę przedniej części zakrętu obręczy. Jeszcze większa jej aktywność następuje, kiedy ból jest połączony z silnymi emocjami i zagrożeniem [19]. Kora wyspy również aktywuje się w odpowiedzi na bodziec bólowy [20]. Wydaje się, że odgrywa ona kluczową rolę w łączeniu składowej afektywnej i kogntywnej bólu [21]. Ciało migdałowe również jest zaangażowane w odbiór bodźców bólowych i afektywnych. Jest to główna struktura odpowiedzialna za lęk, jej aktywność znacząco wzrasta w czasie reakcji lękowej, w stresie, ale również u pacjentów z depresją. Prawdopodobnie ciało migdałowe bierze udział w nadaniu znaczenia emocjonalnego doznaniom bólowym. Jego aktywność może znacznie wzrosnąć w odpowiedzi na ból [22, 23]. Przewlekły ból może zatem istotnie wpływać na zwiększenie się poziomu lęku i wzbudzenia pacjenta. Hipokamp również odrywa zasadniczą rolę w regulacji nastroju, w depresji jego objętość się zmniejsza. Podobne zmiany zaobserwowano z przypadku przewlekłego bólu. Istotne zmniejszenie neuroplastyczności hipokampa w depresji spowodowane jest hiperkortyzolemią, zmniejszeniem się poziomu BDNF. W przypadku przewlekłego bólu również zaobserwowano zmiany morfologiczne podobne do zmian występujących w depresji [24–26].

### Immunologia bólu i depresji

Obecnie dysponujemy wystarczającymi dowodami, by stwierdzić, że depresja jest chorobą zapalną, a układ immunologiczny odgrywa istotną rolę w jej etiologii. Przewlekły stres leżący u podstaw depresji uruchamia stan zapalny i kaskadę zmian immunologicznych prowadzących do powstania odpowiedzi immunologicznej bez konkretnego bodźca uszkadzającego – czy to fizycznego, czy infekcyjnego. W depresji bowiem mamy do czynienia z hiperkortyzolemią. Ponadto przewlekły stres

wraz z aktywacją układu współczulnego zwiększają aktywność cytokin prozapalnych, głównie interleukiny 1 (IL-1) i IL-6, a także czynnika martwicy guza  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Podobne zjawiska stwierdza się również u pacjentów z przewlekłym bólem oraz chorujących onkologicznie. Wykazano, że poziom IL-6 znacząco wzrasta u pacjentów z nowotworem i depresją [27]. Zmieniona odpowiedź immunologiczna i zwiększenie poziomu cytokin prozapalnych wpływają na aktywność szlaków neurotransmiterów, takich jak serotonina, noradrenalina czy dopamina. Zmienia się również szlak przetwarzania tryptofanu. Zmniejsza się aktywność układu serotonergicznego. Skutkuje to pojawieniem się objawów psychopatologicznych typowych dla depresji. Objawy takie występują również u pacjentów z przewlekłym bólem z uwagi na podobne zmiany immunologiczne [28, 29].

Zmiana aktywności układów serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego ma swoje konsekwencje również w procesie bramkowania bólu. Zgodnie z teorią „bramki kontrolnej” [30] istnieje szereg układów antynocyceptywnych, które odgrywają istotną rolę w hamowaniu docierających do organizmu bodźców bólowych. Do układów hamujących odczuwanie bólu należą układy serotonergiczny i noradrenergiczny. Nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu wykazuje się również w depresji.

Zstępujące rdzeniowe neurony noradrenergiczne hamują sygnały bólowe z organizmu, np. z mięśni, stawów, z przewodu pokarmowego. Nieprawidłowe działanie układu noradrenergicznego powoduje zatem odczuwanie bodźców w normalnych warunkach ignorowanych. To może mieć znaczenie w depresji, gdzie występuje hiperalgezia, oraz w fibromialgii.

Kolejnym układem hamującym jest układ serotonergiczny. Jego zstępujące neurony rdzeniowe hamują aktywność neuronów rogu grzbietowego i również „bramkują” ból poprzez receptor 5HT1B i 5HT1D. Natomiast serotonina poprzez receptor 5HT3 może nasilić uwalnianie neuroprzekaźnika z pierwotnych neuronów aferentnych i w związku z tym pojawi się działanie torujące. To zdaje się tłumaczyć, dlaczego leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) nie mają tak wyraźnej skuteczności przeciwbólowej jak leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI).

Ból i depresja idą zwykle w parze, jeśli nie na początku, to w wymiarze przewlekłym na pewno tak się stanie. Co więcej, ból potęguje poczucie zagrożenia i nasila lęk. Lęk i ból wpływają negatywnie na sen. Należy podkreślić, że ból oddziałuje na sen w podobny sposób jak depresja. Fragmentuje go, powoduje trudność w inicjacji snu, w utrzymaniu jego ciągłości oraz odpowiada za spadek ilości snu wolnofalowego (NREM faza 3–4). Bezsenność jest zatem jednym z objawów depresji oraz przewlekłego bólu. W połączeniu z narastającym lękiem oraz towarzyszącym napięciem zwiększa się ryzyko nadużywania środków uspokajających i nasennych z grupy benzodiazepin czy leków „Z”, które w sposób doraźny pomagają zmniejszyć lęk albo ułatwiają zaśnięcie. Nie mają one jednak w przewlekłym stosowaniu działania terapeutycznego, a ich przyjmowanie wiąże się z ryzykiem uzależnienia.

### Leczenie depresji i bólu

Przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) stwierdzono w latach 60. XX wieku, kiedy to ukazała się publikacja Paoliego dotycząca leków trójpierścieniowych [31].

Obecnie nie kwestionuje się przeciwbólowego działania LPD. Istotnym problemem jest jednak to, że poszczególne grupy leków różnią się zarówno mechanizmami działania, jak i skutecznością przeciwdepresyjną i przeciwbólową.

Mechanizm przeciwbólowy LPD jest złożony. Uważa się, że działają one przeciwbólowo w następujących mechanizmach:

- zmniejszają nasilenie bólu i podnoszą próg odczuwania bólu, oddziałując na objawy depresji – wpływają na składowe błędne koła: ból – lęk – depresja – bezsenność;
- wpływając na układy neuroprzekaźnikowe, modulują układy nocyceptywne – hamowanie wychwyty zwrotnego monoamin w błonie presynaptycznej zwiększa obrót przekaźnika w przestrzeni międzysynaptycznej, nasilając transmisję serotonergiczną i noradrenergiczną; poza tym niektóre wywierają wpływ na konkretne receptory układu serotonergicznego;
- wpływają na niekorzystne zjawiska immunologiczne w depresji – redukują poziom prozapalnych cytokin (np. TNF- $\alpha$ , IL-6), które są również mediatorami bólu [32, 33],
- oddziałują na struktury ośrodkowego układu nerwowego mające udział w percepcji i ocenie bólu,

- wpływają na układ opioidowy i glutamatergiczny, zmniejszając odczuwanie bodźca bólowego [34].

### Leki przeciwdepresyjne a ból

Efektywniejsze w leczeniu bólu są LPD, które mają bardziej rozbudowany mechanizm działania (kilku-mediatorowy) i które wpływają przede wszystkim na układ noradrenergiczny. Leki przeciwdepresyjne oddziałują przeciwbólowo na poziomie obwodowym oraz ośrodkowym. Obwodowo ich mechanizm działania wynika z blokowania receptorów histaminowych czy z wpływu na receptory układu serotonergicznego i noradrenergicznego. Niektóre leki wywierają również hamujący wpływ na sodowe kanały jonowe oraz oddziałują na poziom adenozyliny i na receptory NMDA, modulując układ glutamatergiczny. Odgrywa to istotną rolę w działaniu przeciwbólowym leków. Głównie z tego powodu uważa się, że efekt przeciwbólowy LPD pojawia się wcześniej niż efekt przeciwdepresyjny, nawet kiedy leki te podaje się w dawkach niższych niż

zalecane do leczenia depresji. Wynika to ze złożonego mechanizmu ich wpływu na różne receptory i układy, które są zaangażowane w mechanizmy przeciwbólowe. W tabeli 3 przedstawiono dawkowanie najczęściej stosowanych LPD, a w tabeli 4 mechanizm ich działania przeciwbólowego.

### Podsumowanie

W przebiegu zaburzeń depresyjnych często występują dolegliwości bólowe. Współistnienie bólu i depresji to efekt wzajemnych interakcji immunologicznych oraz wspólnego podłoża neuroanatomicznego. W przypadku chorób somatycznych przebiegających z przewlekłym bólem należy zwrócić uwagę na możliwe pojawienie się objawów depresyjnych. Efekt analgetyczny LPD jest znany od lat. Działanie przeciwbólowe leków trójpierscieniowych (TLPD) jest udowodnione, podobnie jak leków z grupy SNRI. Stosowanie SNRI wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Leki z grupy SSRI jako bardziej selektywne,

Tabela 3. Dawkowanie leków przeciwdepresyjnych

Lek	Dawka początkowa (mg)	Dawka terapeutyczna (przeciętna)	Ważne dla klinicysty
escitalopram	5–10	10–20	
citalopram	10	20	
sertralina	25–50	50–100	w niewielkim stopniu hamuje transporter doneuronalny dopaminy
paroksetyna	10–20	20–40	nieliniowa farmakokinetyka, objawy odstawienne
fluwoksamina	50–100	150	hamuje CYP1A2, 2D6, 2A4, 2C19
fluoksetyna	10–20	20–40	długi czas półtrwania
trazodon	50	150–300	stopniowe zwiększanie dawki, lek multifunkcyjny, działanie na receptory zależne od dawki
wenlafaksyna	37,5–75	75–225	w zależności od dawki hamuje wychwyty zwrotne serotoniny, noradrenaliny, w większych dawkach hamuje wychwyty dopaminy, możliwe objawy odstawienne
duloksetyna	30	60–90	najszerza obecnie rejestracja ze wszystkich leków przeciwdepresyjnych na świecie
bupropion	75	150–300	lek z grupy NDRI
mirtazapina	15	15–45	lek działa na receptory, nie hamuje wychwyty zwrotne
mianseryna	10–30	30–90	dopiero większe dawki działają istotnie przeciwdepresyjnie – noradrenergicznie, mniejsze dawki – sedująco
amitryptylina	25–50	100–150	wykazuje silne działanie cholinolityczne
klomipramina	25–75	100–150	główny metabolit silnie hamuje wychwyty doneuronalne noradrenaliny

Tabela 4. Mechanizm działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych

Grupa leków	Leki	Mechanizm działania	Komentarz
SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny)	fluoksetyna fluwoksamina paroksetyna sertralina citalopram escitalopram	hamują wychwyt zwrotny serotoniny (paroksetyna ma działanie cholinergiczne, sertralina w niewielkim stopniu hamuje transporter dopaminy, fluwoksamina słabo hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, ma powinowactwo do receptora $\sigma$ -1, fluoksetyna działa antagonistycznie na receptor 5HT <sub>2C</sub> , w niewielkim stopniu hamuje wychwyt noradrenaliny, ma wpływ na kanały sodowe)	nie są zbyt efektywne w leczeniu bólu przewlekłego, w porównaniu z SNRI oraz TLPD ich skuteczność w terapii bólu przewlekłego jest mniejsza
SNRI (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny)	duloksetyna	hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, 60 mg leku hamuje 84% transportera serotoniny i 67% transportera noradrenaliny [35]	dobrze udokumentowana skuteczność przeciwbólowa wynika z działania dwumediatorowego
	wenlafaksyna	hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny zależnie od dawki, mniejsze dawki hamują wychwyt zwrotny serotoniny, większe dawki (> 150 mg/dobę) hamują wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy	liczne dowody na skuteczność przeciwbólową, w wyższych dawkach ma bardziej przeciwbólowe działanie, istnieją doniesienia, że może blokować kanały sodowe [36]
TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne)	amitryptylina	hamuje wychwyt 5HT > NA, metabolizuje się do nortryptyliny, która bardziej hamuje wychwyt noradrenaliny	mechanizm przeciwbólowy znany od lat, przez długi czas lek ten uważano za pierwszy rzut w leczeniu bólu przewlekłego
	doksepina	hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, duże powinowactwo do receptora histaminowego, wykazuje również działanie cholinolityczne	w praktyce stosowana z powodu działania sedatywnego
czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne	mirtazapina	antagonista presynaptyczny $\alpha$ -2, antagonist 5HT <sub>2a/c</sub> , 5HT <sub>3</sub> , H <sub>1</sub> ; blokowanie $\alpha$ -2 zwiększa transmisję NA, co powoduje zwiększenie aktywności $\alpha$ -1 na neuronach 5HT i nasilenie transmisji serotoniny, wykazano również działanie na podtyp $\kappa$ 3 receptorów opioidowych [37]	działanie nasenne, anksjolityczne i przeciwdepresyjne bywa wykorzystywane u pacjentów z dolegliwościami bólowymi w przebiegu choroby nowotworowej [38]
	maprotylina	silniej hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny niż serotoniny, ma powinowactwo do receptorów: H <sub>1</sub> , $\alpha$ -1, 5HT <sub>2</sub> , słaby agonizm wobec D <sub>2</sub>	efekt przeciwbólowy wynika z mechanizmu działania, była badana w neuralgii opryszczkowej [39]
NDRI (inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny i dopaminy)	bupropion	hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy	w kilku badaniach wykazano efektywność w bólu neuropatycznym [40]
SARI (inhibitory wychwyty serotoniny blokujące receptor serotoninowy 5HT <sub>2</sub> )	trazodon	antagonista 5HT <sub>2a</sub> , 5HT <sub>2c</sub> , dodatkowo hamuje wychwyt zwrotny 5HT – mechanizm zależny od dawki, > 150 mg/dobę pojawia się mechanizm hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny	nie ma wielu badań w bólu, w praktyce wykorzystuje się efekt poprawiający sen, anksjolityczny i przeciwdepresyjny wynikający z profilu receptorowego leku, co korzystnie wpływa na mechanizm błędnego koła: ból – bezsenność – depresja – lęk



oddziałujące głównie na jeden neuromediator, mają mniejsze działanie przeciwbólowe. Istotnym problemem klinicznym są przypadki, w których na pierwszy plan wysuwają się objawy somatyczne (również bólowe) niedające się wyjaśnić istnieniem jakiegoś problemu medycznego. Tacy pacjenci, jeśli dodatkowo mają przewlekłe dolegliwości bólowe i objawy depresji, powinni być konsultowani psychiatrycznie pod kątem istnienia zaburzeń depresyjnych.

#### Piśmiennictwo

- World Health Organisation. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical description and diagnostic guideline. WHO, Geneva 1992.
- Oquendo MA, Ellis SP, Greenwald S i wsp. Ethnic and sex differences in suicide rates relative to major depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1652-1658.
- Williams DR, Gonzales HM, Neighbors H, i wsp. Prevalence and distribution of major depression disorder in African Americans, Caribbean blacks and non-Hispanic Whites. Results from the national survey of American life. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 305-315.
- Maske U, Busch M, Beesdo-Baum K i wsp. Current major depressive syndrome measured with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Composite International Diagnostic Interview (CIDI): results from a cross-sectional population – based study of adults in Germany. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 77.
- Ustun TB. Cross-national epidemiology of depression and gender. *J Gend Specif Med* 2000; 3: 54-58.
- Jenkins R, Lewis G, Bebbington P i wsp. The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain – initial findings from the Household Survey. *Psychol Med* 2000; 27: 775-789.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernet S i wsp. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psych Scand* 2004; 109 (suppl. 420): 21-27.
- Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E i wsp. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 2010; 40: 225-237.
- Weisman MM, Leaf PJ, Tischler GL i wsp. Affective disorder in five United States communities. *Psychol Med* 1988; 18: 141-153.
- Keller MB, Lavori PW, Lewis CE i wsp. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983; 250: 3299-3304.
- Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. ViaMedica, Gdańsk 2010.
- Gameroff M, Olfson M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1232-1239.
- Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH i wsp. Pain in depression: STAR\*D study findings. *J Psychosom Res* 2007; 63: 113-122.
- Demyttenaere K, Reed C, Quail D i wsp. Presence and predictors of pain in depression: Results from the FINDER study. *J Affect Disord* 2010; 125: 53-60.
- Magni G, Marchetti M, Moreschi C i wsp. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination: epidemiologic follow-up study. *Pain* 1993; 53: 163-168.
- 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.
- Mondal S, Sharma VK, Das S i wsp. Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51: 69-75.
- Apkarian V, Sosa Y, Sonty S i wsp. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410-10415.
- Seifert F, Maihofner C. Representation of cold allodynia in the human brain – a functional MRI study. *Neuroimage* 2007; 35: 1168-1180.
- Frot M, Mauguier F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003; 126: 438-450.
- Albanese M, Duerden E, Rainville P, Duncan G. Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 4612-4620.
- Geha P, Baliki M, Chialvo D i wsp. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain* 2007; 128: 88-100.
- Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han J. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004; 10: 221-34.
- Xia J, Chen J, Zhou Y i wsp. Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 500-502, 506.
- Bremner D, Narayan M, Anderson E i wsp. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-118.
- Duric V, McCarron KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J Pain* 2006; 7: 544-555.
- 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: 1169-1178.
- Slavich GM, Irvin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder, a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014; 140: 774-815.
- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative process in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 676-692.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
- Paoli F, Darcourt G, Corsa P. Note preliminaire sur l'action de l'imipramine dans les etats douloureux. *Rev Neurol* 1960; 2: 503-504.
- Mika J, Zychowska M, Popiolek-Barczyk K i wsp. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2013; 716: 106-119.
- Moore RA, Derry S, Aldington D i wsp. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008242.
- Blier P, Gobbi G, Haddjeri N i wsp. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 208-218.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Cymbalta.

36. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 280-284.
37. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull* 2002; 58: 601-605.
38. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H i wsp. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1291-1298.
39. Watson CP, Chipman M, Reed K i wsp. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36.
40. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001, 57, 1583-1588.

**Adres do korespondencji:**

Piotr Wierzbiński  
Indywidualna Praktyka Lekarska  
ul. Obywatelska 100  
94-104 Łódź  
e-mail: piotrek2008@wp.pl