



## Ocena zmiany nasilenia objawów zespołu piekących ust (*Burning Mouth Syndrome – BMS*) po leczeniu citalopramem u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi i bez zaburzeń psychicznych

*The Burning Mouth Syndrome (BMS) alleviation after treatment  
with citalopram in BMS patients with associated anxiety or depressive disorders  
or without mental health problems*

ADAM MILLER<sup>1</sup>, ILONA MILLER<sup>2</sup>, ANNA KURNATOWSKA<sup>3</sup>,  
JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA<sup>1</sup>

- Z: 1. Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
2. Z SPZOZ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 6 w Łodzi  
3. Z Zakładu Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Katedry Stomatologii  
Zachowawczej, Endodoncji i Periodontologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE.** *Cel.* Zespół piekących ust (*burning mouth syndrom – BMS*) definiuje się jako uczucie palenia, pieczenia błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z niezmienioną błoną śluzową w badaniu klinicznym. Z *BMS* często współwystępują zaburzenia lękowe lub depresyjne. Leczenie *BMS* jest trudne, ale zachęcające są wstępne wyniki nielicznych badań dotyczących wyników leczenia *BMS* lekami przeciwdepresyjnymi w dawkach stosowanych w terapii depresji. Celem badania była ocena skuteczności leczenia citalopramem dolegliwości bólowych oraz zaburzeń lękowo-depresyjnych w przebiegu *BMS*, a także ocena korelacji pomiędzy poprawą stanu psychicznego a zmniejszeniem nasilenia dolegliwości bólowych; określenie różnic w skuteczności leczenia citalopramem objawów *BMS* pomiędzy grupą pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami depresyjnymi lub lękowymi a grupą bez tych zaburzeń; wyodrębnienie zmiennej (demograficznej lub obrazu *BMS*) predysponującej pacjentów z *BMS* do uzyskania poprawy w zakresie stanu psychicznego lub nasilenia bólu. *Metoda.* Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów z rozpoznanym *BMS*. Wszystkich pacjentów zbadano psychiatrycznie i zdiagnozowano zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10, uwzględniając szczególnie ocenę poziomu lęku i depresji (skala depresji Hamiltona, skala depresji Becka, skala lęku Hamiltona) oraz natężenie dolegliwości bólowych (sześciostopniowa skala numeryczna), a następnie leczono citalopramem w dawce dobowej 20 mg przez 6 tygodni. Skuteczność leczenia oceniano w 14 i 42 dniu przyjmowania leku przy pomocy ww. skal. *Wyniki.* U 1/3 badanych stwierdzono poprawę w zakresie dolegliwości bólowych po 6 tygodniach leczenia citalopramem. Citalopram był znacząco bardziej skuteczny w leczeniu objawów *BMS* w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi lub lękowymi, w porównaniu z grupą bez takich zaburzeń. Leczenie citalopramem zmniejszało poziom lęku i depresji u pacjentów z *BMS* z tymi zaburzeniami. Istniała korelacja pomiędzy poprawą stanu psychicznego a zmniejszeniem nasilenia dolegliwości bólowych. Nie stwierdzono różnicy w obrazie klinicznym, czasie trwania *BMS* oraz cechach demograficznych między pacjentami, u których wystąpiła poprawa stanu psychicznego i/albo poprawa w zakresie dolegliwości bólowych, a pacjentami, którzy nie uzyskali poprawy stanu psychicznego i/albo zmniejszenia nasilenia bólu po leczeniu citalopramem. *Wnioski.* Leczenie citalopramem może być skuteczną metodą terapii *BMS*, szczególnie u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami lękowo-depresyjnymi.

**SUMMARY. Background.** The Burning Mouth Syndrome (BMS) is defined as a burning sensation in the mucous membrane of the mouth in patients with no clinically observable mucous membrane changes. Anxiety and depressive disorders associated with the BMS were often reported. The treatment of BMS is difficult, but preliminary results of rather scarce studies on the effects of the BMS treatment with antidepressants in the dosage used in the therapy of depression seem promising. The aims of this study were: to assess citalopram effectiveness in the treatment of pain and anxiety-depressive disorders in the course of BMS; to examine correlations between mental health improvement and pain relief; to compare efficacy of BMS treatment with citalopram in BMS patients without mental disorders and in those with associated anxiety-depressive disorders; and finally, to find out factors (such as sociodemographic variables or BMS pattern characteristics) that might predispose BMS patients to alleviation of mental disorders or pain. **Method.** The study sample consisted of 66 BMS patients. All the patients underwent a pre-treatment psychiatric examination and were diagnosed by the ICD-10 criteria, with an emphasis on anxiety and depression symptoms (assessed using the Hamilton Depression Scale, the Beck Depression Inventory, and the Hamilton Anxiety Scale) as well as pain severity (evaluated on a 6-point rating scale). Effectiveness of citalopram administered in a daily dose of 20 mg for 6 weeks was assessed using the same scales on the 14<sup>th</sup> and 42<sup>nd</sup> day of the treatment. **Results.** In a third of the patients an improvement was found as regards pain severity after 6 weeks of citalopram treatment. The medication was significantly more effective in BMS patients with associated depressive or anxiety disorders than in those without such disorders. The citalopram treatment reduced anxiety and depression levels in BMS patients with these concurrent disorders. The patients' mental health improvement was correlated with pain alleviation. No significant differences regarding the clinical pattern and duration of BMS, or demographic characteristics were found between patients with alleviation of mental disorders and/or pain severity and those with no improvement of mental health and/or pain severity after the citalopram treatment. **Conclusion.** Citalopram treatment may be an effective method of BMS management, especially in patients with associated anxiety-depressive disorders.

---

**Słowa kluczowe:** zespół piekących ust / współwystępowanie zaburzeń lękowych i depresyjnych / leczenie citalopramem

**Key words:** BMS / associated depressive and anxiety disorders / citalopram treatment

---

Zespół piekących ust (*burning mouth syndrome* – BMS) definiuje się jako uczucie palenia, pieczenia błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z niezmienioną błoną śluzową w badaniu klinicznym [1, 2, 3]. Etiologia tego zaburzenia nie jest jednoznacznie ustalona. Z wcześniej przeprowadzonych badań wynika, że często współwystępują z BMS zaburzenia lękowo-depresyjne, które mogą być rezultatem przewlekłe doznawanych dolegliwości bólowych albo też dolegliwości te są postaciami somatyczną lęku lub depresji [1, 4]. W patogenezie zarówno bólu, jak i zaburzeń depresyjnych dochodzi do podobnych zmian w obrębie tych samych układów neurotransmiterów. Zmiana w obrębie jednego układu pociąga za sobą zamianę w obrębie innych, współzależnych układów neuroprzekazników. Nie można wykluczyć, że zaburzenie

równowagi neuroprzekaznictwa powodujące wystąpienie depresji może nasilać odczuwanie bólu, a nawet go wyzwalać. Jednocześnie te same zaburzenia neuroprzekaznictwa mogą pierwotnie spowodować wystąpienie bólu i utrwalone prowadzić do pojawienia się objawów depresji [5]. Być może podobne mechanizmy biologiczne występują niezależnie od siebie i w bólu przewlekłym i w depresji [6]. Wiele badań wskazuje na skuteczność stosowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego [7, 8, 9].

Z uwagi na niewyjaśnioną do końca, prawdopodobnie wieloczynnikową etiologię BMS, leczenie pacjentów jest trudne i często nieefektywne. Zachęcające są jednak wstępne wyniki nielicznych badań dotyczących leczenia BMS lekami przeciwdepresyjnymi w dawkach stosowanych w leczeniu depresji [10, 11, 12].

## CEL

Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy leczenie citalopramem zmniejsza nasilenie dolegliwości bólowych w przebiegu BMS i czy istnieje różnica w skuteczności leczenia citalopramem objawów BMS pomiędzy grupą pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami depresyjnymi lub lękowymi a grupą bez tych zaburzeń?
2. Czy leczenie citalopramem zmniejsza poziom lęku i depresji u pacjentów z BMS z towarzyszącymi zaburzeniami depresyjnymi lub lękowymi i czy istnieje korelacja pomiędzy poprawą stanu psychicznego a zmniejszeniem nasilenia dolegliwości bólowych?
3. Czy istnieją różnice w obrazie BMS oraz cechach demograficznych między pacjentami, u których wystąpiła poprawa stanu psychicznego a pacjentami, którzy nie uzyskali poprawy stanu psychicznego po leczeniu citalopramem?
4. Czy istnieją różnice w obrazie BMS oraz cechach demograficznych między pacjentami, u których nastąpiła poprawa w zakresie dolegliwości bólowych a pacjentami, którzy nie uzyskali poprawy w zakresie dolegliwości bólowych po leczeniu citalopramem w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi?

## GRUPA BADANA

Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów, w tym 51 (77,3%) kobiet. Średnia wieku wynosiła  $62,4 \pm 12,2$  lat (dla kobiet  $64,2 \pm 10,3$ , dla mężczyzn  $56,2 \pm 15,9$ ), a jego rozpiętość: od 23 do 84 lat. W Zakładzie Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej UM w Łodzi rozpoznano u wszystkich pacjentów BMS. Badani skarżyli się na przewlekłe uczucie pieczenia, palenia błony śluzowej jamy ustnej. Badaniem przedmiotowym stomatologicznym nie stwierdzono zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej.

Początkowo do leczenia citalopramem zakwalifikowano 74 pacjentów. 2 osoby nie wyraziły zgody na dalszy udział w badaniu, a 6 osób odstawiło lek w pierwszym tygodniu terapii ze względu na wystąpienie objawów ubocznych: bóle brzucha, nudności. Badanie ukończyło 66 pacjentów i ta grupa została poddana analizie statystycznej.

## METODY

Ocena natężenia depresji, lęku i dolegliwości bólowych

Pacjenci zostali zbadani psychiatrycznie w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży UM w Łodzi i zdiagnozowani zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10. Kryterium wykluczenia z dalszej części badania było rozpoznanie zaburzeń otępiennych lub zaburzeń z kręgu schizofrenii.

U wszystkich pacjentów oceniono poziom lęku i depresji za pomocą:

- skali depresji Hamiltona obejmującej 17 cech (wynik  $<8$  pkt. – brak depresji, 8–13 pkt. – łagodna depresja, 14–18 pkt. – umiarkowana depresja, 19–22 pkt. – ciężka depresja,  $>22$  pkt. – bardzo ciężka depresja,
- skali lęku Hamiltona obejmującej 14 cech (wynik  $<5$  pkt. – brak cech lęku, wynik 5–14 pkt. – niski poziom lęku, wynik  $>14$  pkt. – wysoki poziom lęku),
- skali depresji Becka (samoocena pacjenta), wypełnianej przez pacjenta, obejmującej 21 cech (wynik  $<10$  pkt. – brak lub minimalna depresja, 10–16 pkt. – łagodna depresja, 17–29 pkt. – umiarkowana depresja, 30–63 pkt. – ciężka depresja).

Pacjenci dokonywali samooceny natężenia dolegliwości bólowych w jamie ustnej wg zaproponowanej sześciostopniowej skali numerycznej, od 0 do 5 (0 oznaczało brak dolegliwości, 1 – nieznaczne dolegliwości, 2 – umiarkowane dolegliwości, 3 – wyraźne dolegliwości, 4 – znaczne, a 5 – ból nie do zniesienia).

## Ocena skuteczności leczenia citalopramem

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy:

- grupa WZP (n = 34) – pacjenci z BMS oraz współwystępującymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi,
- grupa bWZP (n = 32) – pacjenci z BMS bez zaburzeń lękowych lub depresyjnych.

Wszystkich pacjentów leczono citalopramem w dawce dobowej 20 mg przez 6 tygodni. Lek ten został wybrany do badania ze względu na dobrą tolerancję oraz stosunkowo małe ryzyko wystąpienia interakcji farmakologicznych. Skuteczność leczenia oceniano w 14 i 42 dniu przyjmowania leku.

U wszystkich leczonych (grupa WZP i bWZP) oceniano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych: pacjenci ponownie oceniali natężenie dolegliwości bólowych w jamie ustnej (w sześciostopniowej skali numerycznej – od 0 do 5). Zmianę wyniku o co najmniej 50% zdefiniowano jako poprawę, a jako remisję przyjęto wynik 0 punktów.

U pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia (w dniu 0) rozpoznano zaburzenia lękowe lub depresyjne (grupa WZP, n = 34) ponownie oceniano stan psychiczny (z użyciem skal depresji i lęku Hamiltona) a pacjenci dokonywali oceny samopoczucia przy pomocy skali depresji Becka. Poprawę w zakresie zaburzeń depresyjnych zdefiniowano jako spadek wartości wyniku w skali depresji Hamiltona lub Becka o co najmniej 50%, a remisję jako wynik poniżej 8 punktów w skali Hamiltona lub 10 w skali Becka. Poprawę w zakresie zaburzeń lękowych określono jako spadek wartości wyniku w skali lęku Hamiltona co najmniej o 50%, a remisję jako wynik poniżej 5 punktów. Za poprawę stanu psychicznego przyjęto poprawę w skali lęku Hamiltona i poprawę przynajmniej w jednej ze skal depresji (Becka lub Hamiltona).

## Ocena różnic między badanymi grupami

Oceniono różnice w obrazie BMS oraz cechach demograficznych między pacjentami, u których nastąpiła poprawa w zakresie dolegliwości bólowych, a pacjentami, którzy

nie uzyskali poprawy w zakresie dolegliwości bólowych w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi oraz pomiędzy pacjentami, u których wystąpiła poprawa stanu psychicznego a pacjentami, którzy nie uzyskali poprawy stanu psychicznego po leczeniu citalopramem.

Pacjenci z BMS i współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi (grupa WZP) zostali podzieleni na dwie grupy:

- grupa WZPB1 (n = 18) – pacjenci, u których nastąpiła poprawa w zakresie dolegliwości bólowych,
- grupa WZPB0 (n = 16) – pacjenci, u których nie stwierdzono poprawy w zakresie dolegliwości bólowych.

Porównano obie grupy pacjentów (grupa WZPB1 i WZPB0) uwzględniając:

- dane demograficzne: wiek pacjentów, płeć,
- cechy kliniczne BMS: czas trwania dolegliwości bólowych, umiejscowienie, liczba okolic jamy ustnej objętych uczuciem pieczenia, współwystępowanie uczucia suchości, fluktuacja dolegliwości bólowych w ciągu doby (podział na 3 typy wg Lameya i Lewisa: typ 1 – bez symptomów przy obudzeniu, z nasilaniem się dolegliwości w miarę upływu dnia, z wieczorną ich maksymalizacją, typ 2 – pieczenie obecne przy obudzeniu i utrzymuje się przez cały dzień na stałym poziomie, typ 3 – dolegliwości pojawiają się okresowo, zwykle o nietypowym umiejscowieniu) [13].

Pacjenci z BMS i współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi (grupa WZP) zostali podzieleni na dwie grupy:

- grupa WZP1 (n = 18) – pacjenci, u których nastąpiła poprawa stanu psychicznego,
- grupa WZP0 (n = 16) – pacjenci, u których nie nastąpiła poprawa stanu psychicznego.

Dokonano podobnej analizy jak między grupą WZPB1 a WZPB0.

## Opracowanie statystyczne wyników

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum, obliczano średnią, medianę, od-

chylenie standardowe. Sprawdzono normalność rozkładów testem Shapiro-Wilka. Dla zmiennych niezależnych porównania średnich przeprowadzono testem t-Studenta dla prób niezależnych, a przypadku niespełnienia założeń o normalności rozkładów – testem U Manna-Whitneya. Dla zmiennych zależnych porównania średnich przeprowadzono testem t-Studenta dla prób zależnych, a w przypadku niespełnienia założeń o normalności rozkładów – testem Wilcozona.

Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej zbadano strukturę i częstości występowania danych klas. Porównania między grupami oraz badanie zależności przeprowadzono używając testu  $\chi^2$ . Jeśli warunki stosowania testu  $\chi^2$  nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej porównanie dwóch częstości, jak i badanie zależności wykonano testem dokładnym Fishera.

Zależności między cechami opisano za pomocą współczynników korelacji (dla rozkładów nie różniących się w sposób istotny od rozkładu normalnego – współczynnik korelacji liniowej, a w pozostałych przypadkach współczynnik korelacji rangowej Spearmana) oraz równań regresji. Parametry równań regresji liniowej obliczono metodą najmniej-

szych kwadratów. Określano również istotność współczynnika korelacji liniowej.

## WYNIKI

Ocena skuteczności leczenia citalopramem dolegliwości bólowych w przebiegu BMS

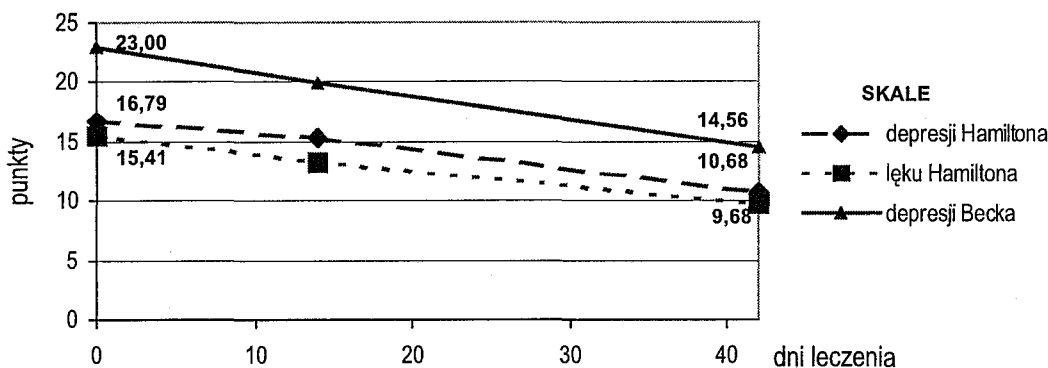
Średnie nasilenie dolegliwości bólowych w badanej grupie zmniejszyło się istotnie statystycznie po 42 dniach leczenia – z  $4,05 \pm 0,9$  do  $2,93 \pm 1,4$  punktu. Spadek nasilenia bólu był istotny statystycznie zarówno w grupie WZP ( $n = 34$ ), jak i w grupie bWZP ( $n = 32$ ). Zmiana ta była bardziej istotna w grupie WZP ( $p < 0,001$ ) niż w grupie bWZP ( $p < 0,05$ ). W grupie bWZP zmiana średniego nasilenia bólu nastąpiła przede wszystkim w pierwszych 14 dniach leczenia i nasilenie to utrzymało się do końca badania na tym samym poziomie. W grupie WZP spadek nasilenia bólu miał charakter narastający w miarę trwania badania i już w pierwszych 14 dniach był zdecydowanie większy w tej grupie ( $p < 0,001$ ) niż w grupie bWZP ( $p < 0,01$ ). Po 6 tygodniach leczenia nasilenie dolegliwości bólowych było statystycznie istotnie niższe w grupie WZP w porównaniu z grupą bWZP ( $p < 0,05$ ) (tabl. 1 i rys. 1).

Tablica 1. Średnie natężenie dolegliwości bólowych u pacjentów z BMS w trakcie leczenia citalopramem w całej grupie badanej, w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi (grupa WZP) i grupie bez zaburzeń psychicznych (grupa bWZP) oraz istotności różnic między nimi

Dni leczenia	Razem		Grupa z zaburzeniami psychicznymi (WZP)		Grupa bez zaburzeń psychicznych (bWZP)		Różnica WZP-bWZP
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	
0	4,05	0,92	4,29	0,84	3,78	0,94	$p < 0,05$
14	3,55	0,94	3,71	0,91	3,38	0,94	ns
42	2,93	1,40	2,51	1,50	3,38	1,16	$p < 0,05$
Istotność statystyczna różnic między poszczególnymi dniami leczenia							
0–14	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,01$		
0–42	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,05$		
14–42	$p < 0,001$		$p < 0,001$		ns		

ns – nieistotne statystycznie

SD – odchylenie standardowe



Rysunek 1. Średnie nasilenie dolegliwości bólowych u pacjentów z BMS w trakcie leczenia citalopramem w grupach ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi (grupa WZP) i bez zaburzeń psychicznych (grupa bWZP)

Po 6 tygodniach leczenia u 22 osób (33,3% grupy badanej) stwierdzono poprawę, a u 2 osób – remisję. Poprawa wystąpiła u statystycznie znacząco większego odsetka osób z grupy WZP niż z grupy bWZP ( $p < 0,001$ ) (tabl. 2).

Ocena skuteczności leczenia citalopramem w zakresie zaburzeń lękowych i depresyjnych

Średni wynik uzyskany w skalach depresji i lęku Hamiltona oraz skali depresji Becka w 14 dniu leczenia był statystycznie istotnie niższy niż w dniu 0 ( $p < 0,001$ ). Średni wynik z 42 dnia był również istotnie statystycznie niższy niż w dniu 0 ( $p < 0,001$ ) oraz w dniu 14 ( $p < 0,001$ ) (tabl. 3 i rys. 2).

W 14 dniu leczenia u żadnego z pacjentów nie można było odnotować ani remisji,

ani poprawy w zakresie nasilenia depresji lub lęku. W 42 dniu stwierdzono remisję w zakresie nasilenia depresji u 15 badanych (44% opisywanej grupy), a poprawę u 17 osób (50%). W zakresie nasilenia lęku remisja wystąpiła u 5 badanych (14,7% opisywanej grupy), a poprawa u 18 osób (52,9%).

### Poprawa w zakresie zaburzeń psychicznych

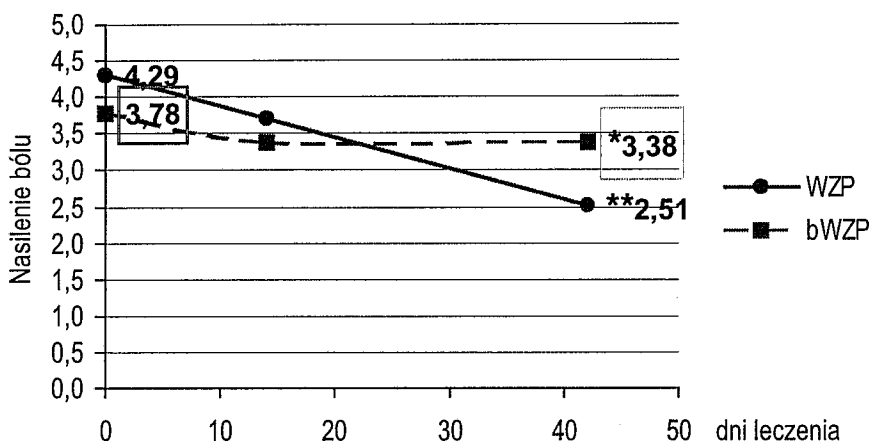
Między pacjentami, którzy po 6 tygodniach leczenia citalopramem uzyskali poprawę stanu psychicznego (grupa WZP1,  $n = 18$ ) a pacjentami, którzy nie uzyskali takiej poprawy (grupa WZP0,  $n = 16$ ) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie co do płci, wieku, czasu trwania dolegliwości

Tablica 2. Poprawa i remisja w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych po 6 tygodniach leczenia citalopramem w grupie z zaburzeniami psychicznymi (grupa WZP) i w grupie bez zaburzeń psychicznych (grupa bWZP) w przebiegu BMS, w porównaniu z dniem 0

Zmiana nasilenia dolegliwości bólowych	Grupa z zaburzeniami psychicznymi, WZP (n = 34)		Grupa bez zaburzeń psychicznych, bWZP (n = 32)		Istotność statystyczna
	liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%	
Poprawa	18	52,9	4	12,5	$p < 0,001$
Remisja	2	5,9	0	0	ns

n – liczba pacjentów

ns – nieistotne statystycznie



Rysunek 2. Średni wynik w skalach depresji i lęku Hamiltona oraz depresji Becka u pacjentów z BMS i współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w 0, 14 i 42 dniu leczenia citalopramem

bólowych, ich umiejscowienia, fluktuacji oraz liczby okolic objętych uczuciem pieczenia i współwystępowania uczucia suchości (tabl. 4).

### Poprawa w zakresie dolegliwości bólowych

W obrębie grupy pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (WZP), między tymi, u których po 6 tygodniach leczenia citalopramem wystąpiła poprawa dolegliwości bólowych (grupa WZPB1, 18 osób – 52,9%), a tymi, u których ona nie nastąpiła nie

stwierdzono różnic istotnych statystycznie co do płci, wieku, czasu trwania dolegliwości bólowych, ich umiejscowienia, fluktuacji oraz liczby okolic objętych uczuciem pieczenia i współwystępowania uczucia suchości (tabl. 5).

### Poprawa stanu psychicznego a poprawa w zakresie dolegliwości bólowych

Różnica pomiędzy odsetkami osób z grupy WZPB1 a WZPB0, które uzyskały poprawę stanu psychicznego była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ) (tabl. 6).

Tablica 3. Średni wynik w skalach depresji i lęku Hamiltona oraz depresji Becka u pacjentów z BMS i współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w 0, 14 i 42 dniu leczenia citalopramem

WZP (n = 34)	Dzień 0		Dzień 14		Dzień 42	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
Skala depresji Hamiltona	16,79	4,43	15,35	4,36	10,68	6,71
– porównania między dniami	0–14 – $p < 0,001$		0–42 – $p < 0,001$		14–42 – $p < 0,001$	
Skala lęku Hamiltona	15,41	5,29	13,29	5,03	9,68	5,83
– porównania między dniami	0–14 – $p < 0,001$		0–42 – $p < 0,001$		14–42 – $p < 0,001$	
Skala depresji Becka	23,00	7,62	19,94	7,76	14,56	10,75
– porównania między dniami	0–14 – $p < 0,001$		0–42 – $p < 0,001$		14–42 – $p < 0,001$	

n – liczba pacjentów

SD – odchylenie standardowe

Tablica 4. Analizowane zmienne a poprawa w zakresie zaburzeń psychicznych u pacjentów w przebiegu BMS

Zmienna		Grupa z poprawą stanu psychicznego (WZP1) (n = 18)		Grupa bez poprawy stanu psychicznego (WZP0) (n = 16)		Istotność statystyczna różnic
		liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%	
Płeć	kobiety	13	72,2	14	87,5	ns
	mężczyźni	5	27,8	2	12,5	
Średni wiek w latach		61,6 ± 16,2		62,6 ± 9,2		ns
Średni czas trwania w miesiącach		19,6 ± 16,9		16,6 ± 14,5		ns
Umiejscowienie	język	17	94,4	15	93,8	ns
	wargi	14	77,8	12	75,0	ns
	podniebienie twarde	11	61,1	8	50,0	ns
	gardło	8	44,4	5	31,3	ns
	dziąsła	5	27,8	2	12,5	ns
	policzki	3	16,7	3	18,8	ns
	dno jamy ustnej	1	5,6	2	12,5	ns
Liczba okolic jamy ustnej objętych pieczeniem	1–2	5	27,8	4	25,0	ns
	3–7	13	72,2	12	75,0	ns
Fluktuacja dolegliwości bólowych	typ I	3	16,7	3	18,8	ns
	typ II	11	61,1	9	56,3	ns
	typ III	0	0,0	2	12,5	ns
	inne	4	22,2	2	12,5	ns
Współwystępowanie uczucia suchości		13	72,2	14	87,5	

n – liczba pacjentów, ns – nieistotne statystycznie

Po 6 tygodniach leczenia średni wynik we wszystkich wykorzystanych skalach był statystycznie istotnie niższy w grupie WZPB1, w porównaniu z grupą WZPB0 ( $p < 0,001$ ) (tabl. 7).

W grupie WZPB0, średnie wyniki we wszystkich skalach w dniu 0, 14 i 42 nie różniły się istotnie. W grupie WZPB1 średnie wyniki w dniu 14 były we wszystkich skalach istotnie niższe niż w dniu 0 ( $p < 0,001$  dla skali depresji Becka i lęku Hamiltona,  $p < 0,01$  dla skali depresji Becka), a w dniu 42 istotnie niższe niż w dniach 14 i 0 ( $p < 0,001$ ). Stwierdzono korelację pomiędzy procentową zmianą wyników oceny stanu psychicznego za pomocą zastosowanych skal Hamiltona i Becka a zmianą nasilenia dole-

gliwości bólowych w grupie WZP po 6 tygodniach leczenia citalopramem (tabl. 8).

## OMÓWIENIE

Ocena skuteczności leczenia citalopramem w zakresie dolegliwości bólowych w przebiegu BMS

W związku z udowodnioną skutecznością TLPD w leczeniu bólu przewlekłego, próbowano leczyć objawy BMS za pomocą leków z tej grupy. Gorski zastosował u 26 osób amitryptylinę (w niskich i średnich dawkach) i u 20% z nich nastąpiła istotna poprawa [14]. Lamey i Lamb uzyskali zadowalające rezultaty u 20% pacjentów leczonych niskimi



Tablica 5. Analizowane zmienne a poprawa w zakresie dolegliwości bólowych u pacjentów ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS

Zmienna		Grupa z zaburzeniami psychicznymi i poprawą bólu, WZPB1 (n = 18)		Grupa z zaburzeniami psychicznymi bez poprawy bólu, WZPB0 (n = 16)		Istotność statystyczna różnic
		liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%	
Płeć	kobiety	12	66,7	15	93,8	ns
	mężczyźni	6	33,3	1	6,2	
Średni wiek w latach		62,4 ± 15,3		61,6 ± 10,9		ns
Średni czas trwania w miesiącach		19,4 ± 15,2		16,8 ± 16,6		ns
Umiejscowienie	język	17	94,4	15	93,8	ns
	wargi	12	66,7	14	87,5	ns
	podniebienie twarde	11	61,1	8	50,0	ns
	gardło	8	44,4	5	31,3	ns
	dziąsła	5	27,8	2	12,5	ns
	policzki	3	16,7	3	18,8	ns
	dno jamy ustnej	1	5,6	2	12,5	ns
Liczba okolic jamy ustnej objętych pieczeniem	1–2	6	33,3	3	18,8	ns
	3–7	12	66,7	13	81,3	
Fluktuacja dolegliwości bólowych	typ I	2	11,1	4	25,0	ns
	typ II	13	72,2	7	43,8	ns
	typ III	0	0,0	2	12,5	ns
	inne	3	16,7	3	18,7	ns
Współwystępowanie uczucia suchości		13	72,2	14	87,5	ns

n – liczba pacjentów; ns – nieistotnie statystycznie

Tablica 6. Poprawa stanu psychicznego po 6 tygodniach leczenia citalopramem w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS wśród pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie dolegliwości bólowych po 6 tygodniach leczenia citalopramem (grupa WZPB1) i pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy w zakresie dolegliwości bólowych (grupa WZPB0)

Grupy badane	Bez poprawy stanu psychicznego		Poprawa stanu psychicznego	
	liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%
Grupa z zaburzeniami psychicznymi i poprawą bólu, WZPB1 (n = 18)	15	83,3	3	16,7
Grupa z zaburzeniami psychicznymi bez poprawy bólu, WZPB0 (n = 16)	3	18,75	13	81,25
Istotność różnic	p < 0,001		p < 0,001	

n – liczba pacjentów

Tablica 7. Średni wynik w skalach depresji i lęku Hamiltona i depresji Becka w 0, 14 i 42 dniu leczenia citalopramem wśród pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS, którzy uzyskali poprawę w zakresie dolegliwości bólowych (grupa WZPB1) i którzy nie uzyskali poprawy w zakresie dolegliwości bólowych (grupa WZPB0)

Dzień badania			Dzień 0	Dzień 14	Dzień 42
Skala depresji Hamiltona	średni wynik w grupie (punkty)	WZPB1	16,6 ± 4,6	14,6 ± 4,0	6,7 ± 4,6
		WZPB0	17,1 ± 4,4	16,3 ± 4,7	15,1 ± 5,9
Istotność statystyczna różnic			ns	ns	p < 0,001
Skala lęku Hamiltona	średni wynik w grupie (punkty)	WZPB1	15,8 ± 6,2	13,2 ± 5,6	6,8 ± 4,5
		WZPB0	15,0 ± 4,3	13,4 ± 4,5	12,9 ± 6,0
Istotność statystyczna różnic			ns	ns	p < 0,001
Skala depresji Becka	średni wynik w grupie (punkty)	WZPB1	22,2 ± 7,8	18,2 ± 7,7	9,1 ± 8,6
		WZPB0	23,9 ± 7,6	21,9 ± 7,6	20,7 ± 9,8
Istotność statystyczna różnic			ns	ns	p < 0,001

ns – nieistotne statystycznie

Tablica 8. Zależność pomiędzy procentową zmianą wyniku w skalach depresji i lęku Hamiltona i depresji Becka a wynikiem w skali zmiany nasilenia dolegliwości bólowych w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS (grupa WZP) po 6 tygodniach leczenia citalopramem

Korelowane zmienne		Korelacja	
Zmiana nasilenia bólu w skali numerycznej od -1 do 4	Zmiana nasilenia stanu psychicznego	wg skali depresji Hamiltona	r = 0,77*
		wg skali lęku Hamiltona	r = 0,75*
		wg skali depresji Becka	r = 0,76*

n – liczba pacjentów

r – współczynnik korelacji

\* p < 0,001

i średnimi dawkami dotiepiny [15]. Godefroy uzyskał poprawę u 70% pacjentów leczonych kломipraminą (do 150 mg/die) [10]. Grin-span, analizując skuteczność leczenia za pomocą różnych leków przeciwdepresyjnych u 500 pacjentów z BMS, zauważył, że najlepsze rezultaty osiągnano po leczeniu inhibitorem monoaminoooksydazy (IMAO) – tranlycyprominą w dawce 7–15 mg/die łącznie z diazepamem – 5 mg/die, a nieco gorsze u leczonych imipraminą. Autor ten nie stwierdził statystycznie istotnej różnicy w zakresie poprawy po diazepamie, fluoksetynie czy moklobemidzie [13]. Leczenie nieselektywnym IMAO jest jednak niewskazane ze

względu na możliwość wystąpienia niebezpiecznych objawów ubocznych oraz interakcji lekowych. Toyofuku, stosując milnacipran w średniej dawce 58,6 ± 9,5 mg/die uzyskał zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych o co najmniej 50% w skali wzrokowo-analogowej (*Visual Analogue Scale* – VAS) u 5 z 10 pacjentów z BMS, którzy ukończyli badanie [12]. Maina i Bogetto oceniali skuteczność leczenia BMS stosując leki z grupy SSRI (paroksetynę w dawce 20 mg/die albo sertralinę w dawce 50 mg/die) lub amisulprid w dawce 50 mg/die. Wszystkie trzy leki okazały się równie skuteczne. Średnie nasilenie dolegliwości bólowych mierzone

skalą VAS zmniejszyło się znacząco statystycznie po 6 tygodniach terapii ( $p < 0,001$ ). Odsetek osób, u których wystąpiła po tym czasie poprawa w zakresie dolegliwości bólowych wynosił od 65,2% dla grupy leczonej paroksetyną ( $n = 23$ ) do 66,7% dla grup leczonych sertralina (n = 18) i amisulpridem (n = 27) [11].

W przeprowadzonym badaniu, po 6 tygodniach leczenia citalopramem w dawce 20 mg/die, poprawę stwierdzono u 1/3 badanych (33,3%), a u 3% doszło do całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych. Średnie nasilenie dolegliwości bólowych zmniejszyło się istotnie statystycznie – z  $4,05 \pm 0,9$  do  $2,93 \pm 1,4$  punktu (w skali od 0 do 5). Odsetek popraw był niższy niż w badaniu Mainy czy Toyofuku. Na różnicę tą, być może ma wpływ fakt, że grupy badane przez Mainę i Toyofuku były mniej liczne, przez co analiza statystyczna może być uznana za mniej wiarygodną. Być może mamy do czynienia z sytuacją opisaną przez Ansarięgo. Analizując badania dotyczące skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego, zauważył on, że jeżeli jeden z SSRI jest skuteczny w leczeniu danego typu bólu, nie oznacza to, że pozostałe SSRI są równie skuteczne [7]. W leczeniu BMS, to właśnie sertralina lub paroksetyna mogą być lekami bardziej skutecznymi. Nie można wykluczyć, że zastosowana skala interwałowa (numeryczna) różni się stopniem dokładności pomiaru od skali analogowej.

### **Ocena skuteczności leczenia citalopramem w zakresie zaburzeń lękowo-depresyjnych**

W badanej grupie stwierdzono wyraźne przeciwdepresyjne i przeciwlękowe działanie citalopramu. W grupie, w której przed rozpoczęciem leczenia rozpoznano zaburzenia depresyjne lub lękowe, nastąpił istotny statystycznie spadek średniego wyniku we wszystkich trzech skalach, którymi mierzono nasilenie depresji albo lęku ( $p < 0,001$ ). Poprawa stanu psychicznego nastąpiła u 52,9% badanych, a remisja depresji u 44%.

Gorman i wsp. przedstawili podobny odsetek popraw (spadek wyniku o co najmniej 50%) w zakresie nasilenia depresji, mierzonej skalą depresji Montgomery Asberg – MADRS (53,4%) wśród 403 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-IV leczonych przez 8 tygodni citalopramem (w średniej dawce 28,9 mg/die). Po 6 tygodniach leczenia średnia zmiana nasilenia depresji była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej citalopramem niż placebo ( $p < 0,001$ ) [16]. Feighner i Overo, prowadząc wielośrodkowe badanie dotyczące skuteczności citalopramu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej depresji, zauważyli, że już dawka 10 mg/die stosowana przez 6 tygodni powodowała istotnie statystycznie większy spadek wyniku w skali MADRS niż placebo, jednak dawki wyższe były jeszcze skuteczniejsze [17].

W grupie pacjentów z BMS, badanej przez Mainę i Bogetto, po 8 tygodniach leczenia amisulpridem, paroksetyną albo sertralina, oprócz wspomnianego zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych, stwierdzono również istotne statystycznie zmniejszenie wyniku w skalach depresji i lęku Hamiltona ( $p < 0,001$ ) [11]. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami opisywanego badania.

### **Uwarunkowania poprawy dolegliwości bólowych lub stanu psychicznego**

W grupie chorych ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi, po dokonaniu oceny różnic obrazu BMS oraz cech demograficznych między tymi, którzy po 6 tygodniach leczenia citalopramem uzyskali poprawę w zakresie dolegliwości bólowych a tymi, którzy nie uzyskali takiej poprawy, nie wyodrębniono cech, które predysponowałyby osoby z BMS do lepszej odpowiedzi na leczenie. Analizując te różnice między pacjentami, u których nastąpiła poprawa stanu psychicznego a pacjentami bez takiej poprawy po 6 tygodniach leczenia citalopramem, również nie znaleziono cech, które związane byłyby z większym prawdopodobieństwem ustąpienia lęku lub depresji. W piśmiennictwie nie znaleziono informacji na ten temat.

### **Poprawa stanu psychicznego a poprawa w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych**

Stwierdzono, że w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi odsetek popraw w zakresie odczuwanego pieczenia w jamie ustnej (52,9%) był istotnie statystycznie większy niż w grupie bez takich zaburzeń (12,5%) –  $p < 0,001$ . Średnia zmiana nasilenia dolegliwości bólowych w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Należy podkreślić, że w grupie bez zaburzeń psychicznych również nastąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie średniego natężenia dolegliwości bólowych ( $p < 0,05$ ). Zmiana natężenia bólu w grupie z zaburzeniami psychicznymi korelowała ze zmianą wyniku w skalach depresji i lęku Hamiltona oraz skali depresji Becka – zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszyła poprawa stanu psychicznego ( $p < 0,001$ ).

W badaniu Mainy zmiana wyniku w skali VAS była niezależna od współwystępowania zaburzeń psychicznych w przebiegu BMS [11]. Toyofuku nie znalazł korelacji pomiędzy poprawą w zakresie bólu a redukcją objawów depresyjnych u pacjentów z BMS [12]. Loldrup natomiast stwierdził, że kłomipramina była istotnie bardziej skuteczna w leczeniu bólu wśród pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi lub lękowo-depresyjnymi niż bez współistniejących zaburzeń psychicznych ( $p < 0,05$ ) [18].

Współzależność pomiędzy poprawą w zakresie dolegliwości bólowych a poprawą stanu psychicznego w przeprowadzonym badaniu sugeruje istnienie ścisłego związku pomiędzy bólem i depresją oraz lękiem u znacznej części pacjentów z BMS. BMS jest zaburzeniem o niewyjaśnionej do końca etiologii, powodowanej przez różne, niezależne czynniki, jednak czynnik psychogeny jest wymieniany jako istotny przez wszystkich autorów [1, 2, 10, 15, 19]. Nie jest jasne czy pierwotne są dolegliwości bólowe, a depre-

sja i lęk są wtórną reakcją na odczuwane cierpienie, czy też zachodzi sytuacja odwrotna. Najprawdopodobniej u części pacjentów początkowo pojawia się ból, którego przyczyną mogą być różne czynniki (miejscowe, ogólnoustrojowe, neuropatie) powodujące u osób predysponowanych wystąpienie reakcji lękowo-depresyjnej. Można również przypuszczać, że u niektórych badanych ból mógł być pierwszym objawem, prodromem rozwijającego się zaburzenia psychicznego, a nawet samodzielną postacią kliniczną zaburzenia afektywnego. Nie można wykluczyć, że wraz z upływem czasu odsetek współwystępowania zaburzeń lękowych lub depresyjnych w grupie badanej zwiększyłby się nie tylko jako reakcja na stresor pod postacią bólu.

U części pacjentów dolegliwości bólowe w jamie ustnej mogą być jednym z objawów depresji, równorzędnym z innymi – afektywnymi, poznawczymi, czy somatycznymi symptomami zaburzenia depresyjnego. Ból tak często współtowarzyszy depresji, że jest uznawany za jej integralną część [20].

Różnicę w częstości popraw w zakresie odczuwanego bólu pomiędzy grupą ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu BMS a grupą bez takich zaburzeń można tłumaczyć różną etiopatogenezą bólu. Być może u większości pacjentów ze współistniejącą depresją lub lękiem, u których nastąpiła poprawa w zakresie objawów BMS, ból był właśnie składową zaburzenia afektywnego.

Niezwykle interesujące jest ustalenie różnicy między częstością remisji zaburzeń depresyjnych u badanych (u prawie 50%) a częstością całkowitego ustąpienia bólu (tylko u 5,9% badanych). Nie można wykluczyć, że poprawa nastroju tylko zmienia tolerancję bólu i powoduje, że dolegliwości BMS są odczuwane jako mniej dokuczliwe. Obserwacja ta jest zgodna z hipotezą Aronoffa i Evansa, którzy założyli, że efekt analgetyczny jest konsekwencją ustąpienia objawów depresji [21].

Wielu autorów sugeruje, że efekt przeciwbólowy jest niezależny od działania przeciw-

depresyjnego leku [8, 10, 22]. Jednak zdecydowanie niejednoznaczne wyniki opisanych badań dotyczących przeciwbólowego działania citalopramu, niski odsetek popraw w badanej grupie bez współistniejących zaburzeń psychicznych, gorsza skuteczność, niż wśród pacjentów z BMS leczonych milnacipranem, sertralina, paroksetyną czy amisulpridem (badania Toyofuku oraz Mainy i Bogetto) oraz wysoka korelacja pomiędzy spadkiem nasilenia bólu a poprawą stanu psychicznego w grupie badanej mogą sugerować, że w przeprowadzonym badaniu działanie przeciwbólowe citalopramu nie jest niezależne od jego efektu przeciwdepresyjnego. Być może jest to związane ze zbyt niską zastosowaną dawką leku lub wysoce selektywnym powinowactwem citalopramu do transportera serotoniny oraz brakiem bezpośredniego wpływu na wychwyt noradrenaliny, dopaminy i GABA, które najprawdopodobniej również uczestniczą w analgezji wywołanej lekami przeciwdepresyjnymi.

## WNIOSKI

1. Terapia citalopramem może być skuteczną metodą leczenia BMS – u 1/3 badanych stwierdzono poprawę w zakresie dolegliwości bólowych po 6 tygodniach leczenia citalopramem.
2. Citalopram był znacząco bardziej skutecznym w leczeniu objawów BMS w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi lub lękowymi niż w grupie bez takich zaburzeń.
3. Leczenie citalopramem zmniejszyło poziom lęku i depresji u pacjentów z BMS – stwierdzono korelację pomiędzy poprawą stanu psychicznego a zmniejszeniem nasilenia dolegliwości bólowych.
4. Nie stwierdzono wpływu cech demograficznych ani obrazu i czasu trwania BMS na poprawę stanu psychicznego i/albo dolegliwości bólowych po leczeniu citalopramem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med* 1998; 60: 378–85.
2. Eli I, Kleinhauz M, Baht R, Littner M. Antecedents of burning mouth syndrome (glossodynia) – recent life events vs psychopathological aspects. *J Dent Res* 1994; 73: 567–72.
3. Lamey PJ, Lewis MAO. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 1989; 167: 197–200.
4. Miller A, Miller I, Kurnatowska A, Rabe-Jabłońska J. Zaburzenia psychiczne u osób z zespołem piekących ust: badania własne. *Post Psychiatr Neurol* 2003; 12: 425–33.
5. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff H, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 13: 116–37.
6. Magni G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain* 1987; 31: 1–21.
7. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 7: 257–77.
8. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neurophatic pain. *Pain* 1996; 68: 217–27.
9. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205–19.
10. Godefroy M. Glossodynie et depression. *Revue d'odonto-stomatologie* 1982; 11: 411–3.
11. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 38–43.
12. Toyofuku A. Efficacy of milnacipran for glossodynia patients. *Int J Psych Clin Pract* 2003; 7: 23–4.
13. Grinspan D, Blanco G, Allevalo M, Stengel F. Burning mouth syndrome. *Intern J Dermat* 1995; 34: 483–7.
14. Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 192–5.

15. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *BMJ* 1988; 296: 1243–6.
16. Gorman JM, 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 (supl 1): 40–4.
17. Feighner JP, Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 824–30.
18. Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99: 1–7.
19. Bergdahl J, Perris H, Anneroth G. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scan* 1995; 53: 7–10.
20. Stahl SM. Does depression hurt? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 273–4.
21. Aronoff MG, Evans WO. Doxepin as an adjunct in the treatment of chronic pain. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 42–7.
22. Sindrup SH. Antidepressants as analgesics. *Anesth Biol Found* 1997; 2B: 987–97.

*Adres: Dr Adam Miller, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodości  
Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*