



Działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych

Analgesic effects of antidepressants

ADAM MILLER, KRZYSZTOF JEŃCZKOWSKI, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Poglądy* – W leczeniu bólu przewlekłego dość powszechnie stosowane są leki przeciwdepresyjne. Dostępne wyniki badań wskazują na złożoność analgetycznego mechanizmu ich działania. Najprawdopodobniej składają się na ten efekt: blokowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny lub serotoniny, określone działania na receptory opioidowe, zahamowanie wychwytu zwrotnego adenosiny, blokowanie receptora NMDA, a także blokowanie kanałów jonowych. Udowodniono przeciwbólowe działanie TLPD, a wiele danych potwierdza również skuteczność SSRI w leczeniu bólu. Jest to jednak grupa leków, która wymaga dalszych badań. Bardzo obiecujące są również wstępne doniesienia o przeciwbólowym działaniu SNRI. U chorych z bólem przewlekłym, bez objawów zaburzeń depresyjnych, można podjąć próbę zastosowania leków przeciwdepresyjnych ze względu na ich działanie przeciwbólowe. **Wnioski** – Wydaje się, że leki przeciwdepresyjne, szczególnie te, które powodują nieliczne i niezagrażające zdrowiu pacjenta objawy niepożądanego mogą być traktowane jako leki wspomagające na wszystkich szczeblach „drabiny analgetycznej”.

SUMMARY. *Review* – Antidepressants are quite often applied in the treatment of chronic pain. Available research findings indicate complexity of the mechanism underlying their analgesic action. The following factors most likely contribute to this effect: noradrenalin or serotonin reuptake blocking, a specific effect on opioid receptors, adenosine reuptake inhibition, blocking of both the NMDA receptor and ion channels. Analgesic action of TLPD was proven, and numerous data confirm also SSRI effectiveness in the treatment of pain. However, this group of pharmaceuticals requires further research. Preliminary reports on the analgesic effect of SNRI seem to be most promising. In patients with chronic pain and no symptoms of depressive disorders an attempt can be made to administer antidepressants due to their analgesic effect. **Conclusions** – Antidepressants, particularly those with few side effects involving no risk to patients' health, may be considered as an auxiliary remedy at all levels of the “analgesic ladder”.

Słowa kluczowe: ból przewlekły / leki przeciwdepresyjne
Key words: chronic pain / antidepressants

W 1986 roku Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Bólem (*International Association for the Study of Pain – IASP*) wskazało na następującą definicję bólu – „doznania czuciowe, emocjonalne, subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne, związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek” [9]. Biorąc pod uwagę czas trwania bólu, wyróżnia się ból ostry i przewlekły. Według IASP, ból przewlekły to uporczywy,

nawracający ból, trwający dłużej niż 3 miesiące [9]. Tego rodzaju ból ostrzega o niebezpieczeństwie uszkodzenia lub dokonany już uszkodzeniu tkanek. Czasem w przypadku bólu przewlekłego dolegliwości utrzymują się pomimo zakończenia procesu gojenia się i nie można ustalić wyraźnej przyczyny uzasadniającej rodzaj i natężenie bólu [19].

Do leczenia bólu przewlekłego, obok acetaminofenu, niesteroidowych leków przeciw-

zapalnych i opioidów, szeroko stosowane są obecnie leki przeciwdepresyjne. Pierwsze doniesienie o ich działaniu analgetycznym pochodzi z 1960 r. i dotyczy imipraminy [40]. Do tej pory opublikowano kilkadziesiąt prac potwierdzających przeciwbólowe działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – TLPD. Najdokładniej zbadanym lekiem jest amitryptylina, ale istnieją również dobrze udokumentowane opracowania dotyczące innych TLPD: dezypraminy, imipraminy, klomipraminy i doksepiny [27]. Przedstawione w tych pracach wyniki wskazują na skuteczność TLPD w leczeniu zarówno bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa), jak i ośrodkowego, a także innych rodzajów przewlekłego bólu (napięciowy ból głowy, atypowy ból twarzy, bóle brzucha) [26, 27, 32, 37]. Doniesienia, co do skuteczności TLPD w leczeniu bólu stawów i tzw. „bólów krzyża” (*low back pain*) przynoszą sprzeczne informacje [27].

McQuay, dokonując metaanalizy randomizowanych badań dotyczących analgetycznego działania TLPD w bólu neuropatycznym, posłużył się wskaźnikiem NNT – *numbers needed to treat*. NNT określa liczbę pacjentów poddanych leczeniu danym lekiem, przy której u jednego z nich następuje zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych o co najmniej 50%. Po przeanalizowaniu wyników 13 badań ustalono, że NNT dla TLPD, zastosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego wynosił średnio 2,9 (2,4–3,7). McQuay uważa, że u 30% pacjentów z bólem neuropatycznym, którzy otrzymują te leki, nastąpi zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych o ponad połowę [32].

Porównywano również skuteczność różnych TLPD, w zależności od stopnia hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny lub serotoniny. Wiadomo, że imipramina i amitryptylina w podobnym stopniu hamują wychwyt obu neurotransmiterów, natomiast dezypramina i dibenzepina zdecydowanie silniej działają na układ noradrenergiczny [48]. NNT dla pierwszej grupy leków wy-

nosi 2,0 (1,7–2,5), podczas gdy dla TLPD, silniej wpływających na przekaźnictwo noradrenergiczne, średnia wartość NNT to 3,4 (2,3–6,6) [63].

France analizując psychiatryczny aspekt bólu podkreśla, że dolegliwości bólowe występują jako bardzo częsty objaw (od 30% do 84%) u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [18]. Z drugiej strony istotnie większa jest częstość występowania depresji wśród pacjentów cierpiących na ból przewlekły. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi czy zaburzenia depresyjne są przyczyną, czy też rezultatem chronicznego bólu [13, 43].

Efekt przeciwbólowy często wydaje się niezależny od działania przeciwdepresyjnego leku. Obserwowano wyraźne działanie przeciwbólowe u pacjentów depresyjnych, u których nie stwierdzono poprawy nastroju lub też u pacjentów bez zaburzeń afektywnych [26, 29, 32, 37, 60, 61]. Dawka leku przeciwdepresyjnego stosowana w terapii bólu była zwykle nieco niższa (75–150 mg) niż stosowana w leczeniu depresji (100–200 mg) [26, 29, 32, 37, 48, 61]. Opublikowano wyniki badań, w których stwierdzono znaczące zmniejszenie nasilenia przewlekłego napięciowego bólu głowy po leczeniu amitryptyliną w dawce 25 mg/dobę, podobnie w przypadku przewlekłego bólu, zlokalizowanego w okolicy stawów skroniowo-żuchwowych (*temporomandibular disorders* – TMD), gdy stosowano amitryptylinę w dawce 10–30 mg/dobę [8]. Zaobserwowano ponadto, że efekt przeciwbólowy występował wcześniej (często już w pierwszym tygodniu leczenia), niż spodziewany efekt przeciwdepresyjny [29, 32, 60, 61].

W 1990 r. Sindrup i wsp. opublikowali wyniki badania zależności pomiędzy stężeniem imipraminy we krwi a efektem analgetycznym występującym u pacjentów z neuropatią cukrzycową. Okazało się, że działanie przeciwbólowe pojawiało się przy stężeniu poniżej 100 nmol/L, maksymalny efekt osiągnano przy stężeniu 400–500 nmol/L, podczas gdy stężenie terapeutyczne powodujące zniesienie objawów depresji było istotnie wyższe – 700–1100 nmol/L [44, 62]. Poważ-

ną wadą leczenia przeciwbólowego przy pomocy TLPD są jednak uciążliwe dla pacjenta działania uboczne, związane przede wszystkim z efektem antycholinergicznym tej grupy leków przeciwdepresyjnych.

W latach osiemdziesiątych wprowadzono do leczenia nową klasę leków przeciwdepresyjnych, znacznie lepiej tolerowanych przez pacjentów – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Rezultaty badań oceniających działanie analgetyczne tej grupy leków są rozbieżne, a niekiedy rozczarowujące [27]. Opublikowane wyniki trzech badań z podwójnie ślepią próbą kontrolowanych przy użyciu placebo, w których oceniano działanie przeciwbólowe SSRI pacjentów z napięciowym bólem głowy, wykazały, że działanie analgetyczne SSRI było porównywalne z działaniem placebo [5, 38, 74]. Voznesenskaia stwierdziła na podstawie badania otwartego, że fluoksetyna powodowała u 25% pacjentów całkowite ustąpienie bólu głowy, a u 50% znaczne zmniejszenie nasilenia dolegliwości [71]. D’Amato w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepią próbą oceniał skuteczność fluoksetyny w zapobieganiu napadom migreny. Okazało się, że po dwóch miesiącach leczenia znacznie spadła częstość napadów migrenowych, nie stwierdzono natomiast podobnej zmiany u badanych otrzymujących placebo [10]. Odmiennie wyniki uzyskał Saper w badaniu z fluoksetyną z podwójnie ślepią próbą u 122 pacjentów z przewlekłym, codziennym bólem głowy (*chronic daily headache* – CDH) lub migreną. Fluoksetyna podawana w dawce 40 mg/dobę okazała się statystycznie znacznie bardziej skuteczna od placebo u pacjentów z CDH, natomiast równie mało skuteczna jak placebo u pacjentów z migreną [51]. W otwartym badaniu z paroksetyną (10–50 mg/dobę przez 3–9 miesięcy) u 48 pacjentów z CDH, aż u 92% badanych liczba dni z bólem głowy w ciągu miesiąca zmniejszyła się o ponad 50%. W badaniu z użyciem sertraliny u 50 pacjentów z bólem głowy poprawę stwierdzono u 4%, natomiast aż u 50% nastąpiło zaostrzenie bólów głowy [3].

Rozbieżne wyniki na temat działania przeciwbólowego SSRI uzyskano w badaniach pacjentów z bólem w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Stwierdzono efekt równy placebo u badanych otrzymujących fluoksetynę, lepszy niż po podaniu placebo – w przypadku leczenia paroksetyną (NNT=2,9) i citalopramem (NNT=7,7) [30, 59, 60].

Niejednoznaczne są również wyniki badań działania przeciwbólowego SSRI u osób z rozpoznaniem fibromyalgii. W badaniu Norregaarda nie stwierdzono przeciwbólowego działania citalopramu, natomiast Anderberg uzyskała bardziej zachęcające wyniki [35]. Jej badania wykazały przewagę działania analgetycznego citalopramu nad placebo [2]. Podobnie różne wyniki osiągnięto stosując fluoksetynę [20, 72].

Statystycznie znaczącą poprawę, w porównaniu z efektami po placebo, uzyskano również u pacjentów z bólem niekardiogenego pochodzenia, zlokalizowanym w klatce piersiowej, leczonych sertralina [70].

W badaniach na zwierzęcym modelu bólu (test formalinowy u szczurów) fluoksetyna, podobnie jak TLPD (podawane ogólnoustrojowo, jak i dordzeniowo), powodowała, zależne od dawki, tłumienie zachowań typu gryzienie i lizanie, uznanych za odpowiedniki zachowania człowieka przy zadziałaniu bodźca bólowego [54]. Pakulska i Czarnecka w badaniu na modelu zwierzęcym wykazały analgetyczne właściwości citalopramu [39]. W badaniu Korzeniewskiej i Płaźnika, również na modelu zwierzęcym, okazało się, że citalopram w dawce 10 mg/kg nie osłabiał percepcji bólu, natomiast dawka 30 mg/kg powodowała długo trwającą analgezję, przekraczającą czas eksperymentu (24 h) [24]. Sindrup, badając analgetyczny wpływ citalopramu na pacjentów z neuropatią cukrzycową nie stwierdził korelacji pomiędzy stężeniem leku we krwi i badanym efektem jego działania. Świadczy to o tym, że nasilenie analgezji jest prawdopodobnie niezależne od nasilenia wychwytu serotoniny, gdyż ten zmienia się liniowo, w zależności od stężenia citalopramu w surowicy w przedziale 10–500 nmol/L [59].

Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań na ludziach, w których porównywano działanie przeciwbólowe TLPD i SSRI, wskazują na lepsze efekty po leczeniu TLPD niż SSRI, ale ta druga grupa leków była lepiej tolerowana i chętniej przyjmowana przez pacjentów [27, 59]. Goldenberg badając efektywność antynocyceptywnego działania fluoksetyny i amitryptyliny u pacjentów z fibromyalgią wykazał, że jednoczesne podawanie obu tych leków jest bardziej skuteczne niż każdego osobno [20].

Obiecujące są wstępne doniesienia o przeciwbólowym działaniu inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI). Szczególne nadzieje budzi wenlafaksyna ze względu na mechanizm działania podobny do TLPD oraz strukturę budowy podobną do tramadolu (lek przeciwbólowy, agonista receptorów opioidowych o podwójnym mechanizmie działania przeciwbólowego: centralnym oraz na poziomie rdzenia kręgowego – lek wpływa na układ hamujący percepcję bólu) [27]. 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 [16]. Efekt uzyskany przy zastosowaniu wenlafaksyny jest bardzo podobny do efektu, jaki stwierdzono w podobnym badaniu z użyciem imipraminy [16, 42]. W badaniu 56 pacjentów z przewlekłym napięciowym bólem głowy i 114 pacjentów z bólami migrenowymi uzyskano znaczące obniżenie częstotliwości napadów bólowych. Liczba epizodów bólowych u pacjentów z bólami napięciowymi zmniejszyła się z 24,0 do 15,2 na miesiąc, a u pacjentów z migreną z 16,1 do 11,1 epizodów na miesiąc. Pacjenci przyjmowali średnio 150 mg wenlafaksyny na dobę [1]. Diamond w badaniu grupy 97 pacjentów z przewlekłym bólem głowy opornym na leczenie, uzyskał

u 37% obniżenie częstotliwości napadów bólowych po zastosowaniu wenlafaksyny w dawce 150 mg na dobę [11]. W badaniu pacjentów z fibromyalgią Dwight w otwartym, 8-tygodniowym badaniu uzyskał zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych co najmniej o 50% u 6 z 11 pacjentów [12].

MECHANIZMY DZIAŁANIA

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest złożony. Wpływają one przede wszystkim na dwa układy neuroprzekaźnikowe – układ serotonergiczny i noradrenergiczny, ponadto bezpośrednio lub pośrednio działają na receptory opioidowe, blokują receptor histaminowy H1, muskarynowy, nikotynowy, kwasu glutaminowego (N-metylo-D-asparaginowego, NMDA), hamują aktywność kanałów jonowych oraz blokują zwrotny wychwyty adenozyne. Mechanizmy te są elementami ośrodkowego i obwodowego działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych. Wplatają się one w kompleksy neurobiologicznych zjawisk biorących udział w powstaniu bólu lub też go znoszących [53].

Proces hamowania impulsacji bólowej zachodzi w obrębie rogów tylnych rdzenia kręgowego oraz jądrach wzgórza i układzie nieswoistym [68]. Bierze w nim udział m.in. serotonina, która jest uwalniana w rogach tylnych rdzenia z zakończeń zstępujących włókien neuronów serotonergicznym jądra wielkiego szwu (*nucleus raphe magnus* – NRM). Hamuje ona uwalnianie substancji P (neuroprzekaźnika bólu) z zakończeń pierwotnych włókien aferentnych, co prowadzi do osłabienia przewodzenia bodźca bólowego. Natomiast noradrenalina, uwolniona z zstępujących neuronów jądra siateczkowego rzekomoolbrzymiokomórkowego (*nucleus reticularis paragigantocellularis*, NRPG) hamuje uwalnianie substancji P poprzez uaktywnianie interneuronów enkefalinergicznym rogów tylnych rdzenia [45]. Czucie bólu jest warunkowane obecnością aferentnej impulsacji bólowej i wrażliwością na tę impulsację

ośrodków w rdzeniu kręgowym oraz przedłużonym, w śródmózgowiu, we wzgórzu, w podwzgórzu i układzie limbicznym. Impulsy nerwowe uwalniają transmitery pobudzające lub hamujące, które wiążąc się z receptorami w błonie komórkowej neuronów tych ośrodków regulują ich wrażliwość. Zdaniem Traczyka „impulsacja bólowa przewodzona przez swoiste i nieswoiste drogi i ośrodki w dłuższym czasie podlega wzmocnieniu lub tłumieniu dzięki zmianom:

-
- w uwalnianiu transmiterów pobudzających i hamujących,
 - w uwalnianiu modulatorów synaptycznych, szczególnie peptydów opioidowych,
 - w gęstości receptorów w błonach pre- i postsynaptycznych,
 - wywołanym inkorporacją modulatorów do wnętrza neuronów, ich wewnątrzkomórkowym transportem do perykarionów i ich oddziaływaniem na syntezę: transmiterów, modulatorów, receptorów błonowych i enzymów” [67].
-

W badaniach nad mechanizmem działania analgetycznego leków przeciwdepresyjnych skoncentrowano się początkowo przede wszystkim na znaczeniu zwrotnego wychwytu noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT). Okazało się, że antagoniści receptora alfa 2-adrenergicznego (w mniejszym stopniu alfa 1-adrenergicznego), 5-HT 2 oraz 5-HT 3 osłabiają przeciwbólowe działanie leków przeciwdepresyjnych, co sugeruje, że receptory te biorą udział w analgezji indukowanej przez te leki [17, 21, 24, 49, 53, 55, 56, 73]. Rezultaty tych badań wskazują również na istnieniu funkcjonalnych interakcji pomiędzy neuronami noradrenergicznymi i serotonergicznymi, co jest elementem przeciwbólowego działania leków przeciwdepresyjnych [73].

W wielu badaniach wykazano, że działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych może być znacznie zahamowane, choć nie zniesione, przez nalokson (inhibitor receptorów opioidowych), a potęgowane przez łączne podanie z opiatami lub z inhibitorem

katabolizmu enkefalin – peptydu opioidowego [17, 22, 49, 55, 57, 64]. Leki przeciwdepresyjne mogą uwalniać peptydy opioidowe z miejsc wiązania, a ich długotrwałe stosowanie może zmodyfikować gęstość receptorów opioidowych i spowodować wzrost poziomu endogennych peptydów opioidowych [53]. W związku z potencjalizowaniem działania przeciwbólowego opiatów przez leki przeciwdepresyjne, można wykorzystywać TLPD w terapii skojarzonej bólu nowotworowego, szczególnie u pacjentów słabo reagujących na leczenie opiodami. Leczenie łączone pozwala na redukcję dawek opiatów [31, 33].

Przeprowadzone do tej pory badania skłaniają do wniosku, że udział receptorów histaminowych, muskarynowych czy też nikotynowych w analgetycznym obwodowym i ośrodkowym działaniu leków przeciwdepresyjnych jest mało prawdopodobny [53].

Bardzo prawdopodobnym mechanizmem działania przeciwbólowego leków przeciwdepresyjnych jest natomiast blokowanie receptora kwasu glutaminowego (NMDA) [23, 46]. Uważa się, że leki przeciwdepresyjne, wiążąc się z receptorem NMDA, zmniejszają stężenie jonów wapnia wewnątrz neuronu i w ten sposób hamują przewodzenie bodźca bólowego [53]. Przewlekłe podawanie leków przeciwdepresyjnych powoduje adaptacyjną zmianę miejsc wiążących na receptorach NMDA. Badania z udziałem imipraminy i citalopramu wykazały, że zmiany te rozwijają się stopniowo i są zależne od dawki stosowanych leków [66]. Niejednoznaczne są jednak wyniki badań na zwierzęcym modelu bólowym, w których porównywano działanie analgetyczne dordzeniowo podawanych antagonistów receptora NMDA i leków przeciwdepresyjnych. Zdaniem niektórych autorów, dordzeniowe podanie tych leków hamuje wywołane przez NMDA odczucie bólu [14, 34, 61]. Sawynok zwraca jednak uwagę na badania, w których reakcja myszy na amitryptylinę nie była identyczna z reakcją na antagonistę receptora NMDA [53]. Badania wskazują, że antagoniści receptora NMDA – ketamina i deksstrometorfan mają

działanie analgetyczne oraz przeciwdepresyjne [6, 7, 25, 28, 50, 65]. Autorzy sugerują nawet, że związki modulujące receptor NMDA mogą w przyszłości odgrywać znaczącą rolę w leczeniu depresji, a ich łączne podawanie z określonymi lekami przeciwdepresyjnymi może okazać się skuteczne u pacjentów z depresją lekooporną [7, 47, 65].

Jednym z elementów antynocyceptywnego działania leków przeciwdepresyjnych jest najprawdopodobniej hamowanie zwrotnego wychwytu adenozyiny, która uczestniczy w hamowaniu czucia bólu [53]. Hipotezę tę potwierdzają badania, w których podanie metyloksantyny (antagonisty receptora A1 adenozyiny) lub aminofiliny (nieselektywnego antagonisty receptorów A1/A2) powodowało zahamowanie analgetycznego działania leków przeciwdepresyjnych, podawanych systemowo, jak i obwodowo [53, 58, 69]. Stwierdzono, że podanie metyloksantyny zmienia aktywność amitryptyliny, ale nie dezypraminy, co dowodzi istnienia różnorodnych mechanizmów analgetycznego działania tych leków [52]. Wyniki badań dotyczących receptora A2A adenozyiny wskazują, że jego blokada powoduje efekt antydepresyjny, jak i przeciwbólowy [4, 15].

Ogata wykazał, że leki przeciwdepresyjne hamują aktywność kanałów jonowych (Na, Ca, K) [36]. Uważa się, że jest to jeden z mechanizmów antynocyceptywnego działania tych leków, gdyż inne blokery kanałów jonowych mają również właściwości analgetyczne (np. blokujące kanał jonów Na leki przeciwdrgawkowe oraz lignokaina) [53].

PODSUMOWANIE

Leki przeciwdepresyjne są dość powszechnie stosowane na świecie do leczenia bólu przewlekłego. Dostępne wyniki badań wykazują na złożoność analgetycznego mechanizmu ich działania. Najprawdopodobniej składają się na ten efekt blokowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny lub serotoniny, określone działania na receptory opioidowe,

zahamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny, blokowanie receptora NMDA, a także blokowanie kanałów jonowych. Udowodniono przeciwbólowe działanie TLPD, a wiele danych potwierdza również skuteczność SSRI w leczeniu bólu. Jest to jednak grupa leków, która wymaga dalszych badań. Bardzo obiecujące są również wstępne doniesienia o przeciwbólowym działaniu SNRI.

Percepcja bólu może być zaostrzona u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Niezależnie od tego, czy depresja jest czynnikiem wywołującym ból przewlekły, czy też jego skutkiem, leki przeciwdepresyjne skutecznie zmniejszają dyskomfort psychiczny, jak i fizyczny. U chorych z bólem przewlekłym, bez objawów zaburzeń depresyjnych, można podjąć próbę zastosowania leków przeciwdepresyjnych ze względu na ich działanie przeciwbólowe. Wydaje się, że leki przeciwdepresyjne, szczególnie te, które powodują niewiele objawów niepożądanych mogą być traktowane jako leki wspomagające na wszystkich szczeblach „drabiny analgetycznej”.

PIŚMIENICTWO

1. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40: 572–80.
2. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000; 4: 27–35.
3. 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.
4. Bastia E, Varani K, Monopoli A, Bertorelli R. Effects of A(1) and A(2) adenosine receptor ligands in mouse acute models of pain. *Neurosci Lett* 2002; 328: 241–4.
5. Bendsten L, Jensen R, Olesen J. A non selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic ten-

- sion-type headache. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 285–90.
6. Benett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage* 2000; Jan, 19 (1 suppl): 2–6.
 7. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 15 (47): 351–4.
 8. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, Pascali MP, Catarci T. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. *Headache* 1988; 38: 453–7.
 9. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1986; S3: 1–226.
 10. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double blind trial. *Headache* 1999; 39: 716–9.
 11. Diamond S. Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache Q* 1995; 6: 212–4.
 12. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14–7.
 13. Dworkin RH, Gitilin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1991; 7: 79–94.
 14. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptors in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1046–54.
 15. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bartorelli R, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 68–77.
 16. 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: 245–51.
 17. Eschalier A, Montastruc JL, Devoize JL, Rigal F, Gaillard-Plaza G, Pechadre JC. Influence of naloxone and methysergide on the analgesic effect of clomipramine in rats. *Eur J Pharmacol* 1981; 74: 1–7.
 18. France RD. Psychiatric aspects of pain. *Clin J Pain* 1989; 5 (supl 2): 35–42.
 19. Gebhart GF, Hammond DL, Janssen TS. Proceedings of the 7th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 1994.
 20. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 39: 1852–9.
 21. Gray AM, Pache DM, Sewell RDE. Do alpha [sub 2]-adrenoceptors play a role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 161–8.
 22. Gray AM, Spencer PSJ, Sewell RDE. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 669–74.
 23. Kiefer G, Fischer W, Feuerstein TJ. Effects of amitriptyline, amitriptylinoxide, doxepine and clozapine on N-methyl-D-aspartate-evoked release of [3H]-acetylcholine in rat caudatoputamen. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 820–3.
 24. Korzeniewska I, Płaźnik A. Influence of serotonergic drugs on restraint stress induced analgesia. *Pol J Pharmacol* 1995; 47: 381–5.
 25. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002; 95: 114–8.
 26. Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. *Psychopharmacology* 1989; 99: 1–7.
 27. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psych Neurosci* 2001; 26: 30–6.
 28. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 811–7.
 29. Max BM. Antidepressants as analgesics. *Prog Pain Res Manage* 1994; 1: 229–46.
 30. Max BM, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250–6.

31. Mays TA. Antidepressants in the management of cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 227–36.
32. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–27.
33. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 338–54.
34. Mjelle N, Lund A, Hole K. Reduction of NMDA-induced behaviour after acute and chronic administration of desipramine in mice. *Neuropharmacology* 1993; 32: 591–5.
35. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samosoe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445–9.
36. Ogata N, Yoshii M, Narahashi T. Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells. *Brain Res* 1989; 476: 140–4.
37. 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.
38. Orholm M, Honore PF, Zeeberg I. A randomized general practice group-comparative study of femoxetine and placebo in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1986; 64: 452–9.
39. Pakulska W, Czarnecka E. Effect of citalopram and buspirone on the antinociceptive action of analgesic drugs. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2001; 58: 299–305.
40. Paoli F, Darcourt G, Corsa P. Note preliminaire sur l'action de l'imipramine dans les etats douloureux. *Rev Neurol* 1960; 2: 503–4.
41. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2000; 27: 834–41.
42. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Nielsen KK, Gram LF, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. *Pain* 1995; 60: 287–93.
43. Puzyński S. Ból i zaburzenia afektywne, zwłaszcza depresja. *CML – Psychiatria* 2002; 4: 5–10.
44. Reisby N, Gram LF, Bech P, Nagy A, Petersen GO, Ortmann J. Imipramine: clinical effect and pharmacokinetic variability. *Psychopharmacology* 1977; 54: 263–72.
45. Rewerski W, Gomułka WS (red). *Terapia bólu*. Warszawa: PZWL; 1989: 19.
46. Reynolds IJ, Miller RJ. Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 95–102.
47. Rogóż Z, Skuza G, Maj J, Danysz W. Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacology* 2002; 42: 1024–30.
48. Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: PZWL; 2000: 172–4.
49. Sacerdote P, Brini A, Mantegazza P, Panerai AE. A role for serotonin and beta-endorphin in the analgesia induced by some tricyclic antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26: 153–8.
50. Sang CN. NMDA-receptors antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 21–5.
51. Saper JR, Silerstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34: 497–502.
52. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; 82: 149–58.
53. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 21–30.
54. Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain* 2001; 93: 51–9.
55. Schreiber S, Backer MM, Herman I, Shamir D, Boniel T, Pick CG. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both – opioid and serotonergic mechanisms. *Behav Brain Res* 2000; 114: 51–6.
56. Schreiber S, Becker MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273: 85–8.
57. Schreiber S, Backer MM, Yanai J, Pick CG. The antinociceptive effect of fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 281–4.

58. Sierralta F, Pinardi G, Mendez M, Miranda HF. Interaction of opioids with antidepressant – induced antinociception. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 374–8.
59. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547–52.
60. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135–44.
61. Sindrup SH. Antidepressants as analgesics. *Anesth Biol Found* 1997; 2B: 987–97.
62. Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Froland A, Beck-Nielsen H. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 509–15.
63. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
64. Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res* 2001; 218–26.
65. Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 31–40.
66. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 23–6.
67. Traczyk WZ. *Fizjologia człowieka w zarysie*. Warszawa: PZWL; 1997: 165–7.
68. Traczyk WZ, Trzebski A, red. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Warszawa: PZWL; 2001: 161–2.
69. Ulugol A, Karadag HC, Tamer M, Firat Z, Aslantas A, Dokmeci I. Involvement of adenosine in the anti-allodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2002; 328: 129–32.
70. Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000; 140: 367–72.
71. Voznesenskaia TG. Prozac treatment of chronic tension headache. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999; 99: 34–6.
72. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255–9.
73. Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, Otsuka N, Masuda Y, Oguchi K, Hosoyamada A. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg* 2002; 95: 163–8.
74. Zeeberg I, Orholm M, Nielsen JD, Honore PL, Larsen JJ. Famoxetine in the prophylaxis of migraine – a randomized comparison with placebo. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: 452–9.

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