

Jan Jaracz, Karolina Gattner, Joanna Hauser

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wpływ escitalopramu i nortryptyliny na objawy bólowe w depresji

The effect of escitalopram and nortriptyline on pain symptoms in major depression

Abstract

Introduction. Pain symptoms are commonly reported by patients with major depression.

The aim of this study was to compare the effect of escitalopram (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor) and nortriptyline (NARI, norepinephrine reuptake inhibitor) on pain symptoms in depressed patients.

Material and methods. Patients (mean age: 39.4) meeting the diagnostic criteria of depressive episode were randomly assigned to 8 week treatment with escitalopram 10–20 mg/day or nortriptyline 150 mg/day. Pain symptoms were identified at baseline and every 2 weeks of treatment. Intensity of pain was assessed with Visual Analogue Scale (VAS). The 17-items Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used to assess the response to treatment.

Results and conclusions. At baseline, 37 patients (78%) reported one or more (mean 2.65) pain symptoms (headaches, pain in neck and abdomen). Escitalopram and nortriptyline caused similar improvement in pain symptoms and depression. The presence of pain symptoms at baseline did not predict the therapeutic clinical response after 8 weeks of treatment.

key words: depression, pain, escitalopram, nortriptyline

Wstęp

Mimo iż ból stanowi częsty element obrazu klinicznego depresji, to w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych — wersja 10 (ICD-10, *International Classification of Disorders*) [1] oraz amerykańskim Diagnostyczno-Statystycznym Podręczniku Zaburzeń Psychiczych — edycja IV (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases — IV Edition*) [2] objawy bólowe nie zostały wymienione jako jeden z objawów epizodu depresji. Jak wynika jednak ze współczesnych badań, ból często towarzyszy depresji. Corruble i Guelfi [3] wykazali, że u 92% chorych na depresję występował 1, a u 76% — kilka objawów bólowych. Inni autorzy stwierdzili występowanie co najmniej jednego rodzaju bólu u 43,4% chorych w okresie epizodu depresyjnego [4].

Leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz leki nowej generacji: wenlafaksyna, milnacyprian, duloksetyna) zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu w przebiegu fibromialgii, neuropatii cukrzycowej, neuralgii oraz chorób stawów [5]. W przeprowadzonej przez Fishbaina i wsp. [6] analizie badań skuteczności leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania w zespołach bólowych wykazano przewagę leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny nad lekami noradrenergicznymi, natomiast najniższy efekt przeciwbólowy obserwowano po zastosowaniu leków serotoninergicznych. Wykazano, że obwodowa modulacja układu serotoninergicznego może odgrywać rolę w zmniejszaniu nasilenia bólu [7, 8]. Występowanie objawów bólowych w przebiegu depresji wiąże się z gorszymi efektami terapeutycznymi w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych [9]. Ostatnio wiele uwagi poświęcono korzystnemu wpływowi leków o podwójnym mechanizmie działania (wenlafaksyna, duloksetyna, milnacyprian) na objawy bólowe w de-

Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej
im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: (0 61) 849 15 31; faks: (0 61) 848 03 92
e-mail: jjaracz@amp.edu.pl

presji, natomiast porównanie skuteczności leków o działaniu serotonergicznym i noradrenergicznym nie było jak dotąd przedmiotem osobnych badań.

Celem przeprowadzonych badań było:

1. Porównanie wpływu escitalopramu, selektywnego allosterycznego inhibitora wychwyty serotoniny oraz nortryptyliny trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego o działaniu noradrenergicznym na nasilenie objawów bólowych u chorych na depresję.
2. Ocena zależności między występowaniem objawów bólowych a efektem terapeutycznym obu leków.

Materiał i metody

Badaniami objęto 47 chorych z rozpoznaniem epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających. Rozpoznanie potwierdzono przy użyciu Schematu Badania Klinicznego w Neuropsychiatrii (SCAN, *Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*). Kryterium wykluczającym z udziału w badaniu były współwystępujące choroby somatyczne. Chorych kwalifikowano metodą randomizacji do grupy leczonej escitalopramem w dawce 10–20 mg na dobę lub nortryptyliną w dawce 150 mg na dobę. Wszyscy chorzy uczestniczyli w Badaniu Farmakogenomicznym Leków Przeciwdepresyjnych (GENDEP, *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression*). Dane demograficzne i kliniczne badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Nasilenie objawów bólowych oceniano przy użyciu Skali Wzrokowo-Analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*). Podczas kolejnych wizyt proszono chorego o wymienienie dolegliwości bólowych, a następnie zaznaczenie na 10-centymetrowym odcinku nasilenia bólu w skali od „0” (ból nie występuje) do „10” (największe natężenie bólu). W przypadku występowania 2 lub więcej dolegliwości u 1 chorego wartości sumowano.

Do oceny nasilenia depresji zastosowano 17-punktową Skalę Depresji Hamiltona (HAM-D/HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*). Ocenę nasilenia bólu oraz depresji przeprowadzono przed włączeniem do badania (dzień „0”), a także po 14, 28, 42 oraz 56 dniach leczenia.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu testów U Manna-Whitneya, sumy rang Wilcoxonona, zgodności χ^2 oraz korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki

Przed rozpoczęciem leczenia 37 chorych (78%) skarżyło się na co najmniej 1 dolegliwość bólową. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania objawów bólowych w badanej grupie przed rozpoczęciem leczenia. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należały: bóle głowy, karku i szyi oraz bóle w jamie brzusznej. Grupy chorych leczonych escitalopramem i nortryptyliną przed rozpoczęciem leczenia nie różniły się pod względem liczby zgłaszanych dolegliwości bólowych ($\chi^2 = 0,16$; $df = 3$; $p = 0,98$). Nie stwierdzono zależności między wiekiem a liczbą objawów bólowych ($R = -0,02$; $p = 0,87$), a także nasileniem bólu wg skali VAS ($R = -0,06$; $p = 0,71$) w dniu „0”.

Nasilenie bólu oceniane za pomocą skali VAS nie różniło się w kolejnych dniach badania w obu grupach chorych (tab. 3). Po 2 tygodniach leczenia nasilenie bólu uległo istotnemu zmniejszeniu w grupie leczonej escitalopramem (D0: 10,3; D14: 2,0; $p = 0,04$) oraz nortryptyliną (D0: 5,3 vs. D14: 1,6; $p = 0,001$), a w kolejnych punktach obserwacji tendencja ta utrzymywała się. Nasilenie depresji przed rozpoczęciem leczenia oraz w kolejnych tygodniach obserwacji nie różniło się w obu badanych grupach (ryc. 1). Zmniejszenie nasilenia depresji o 50% po 8 tygodniach leczenia uzyskano u 18 cho-

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy chorych leczonych escitalopramem i nortryptyliną
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients treated with escitalopram and nortryptiline

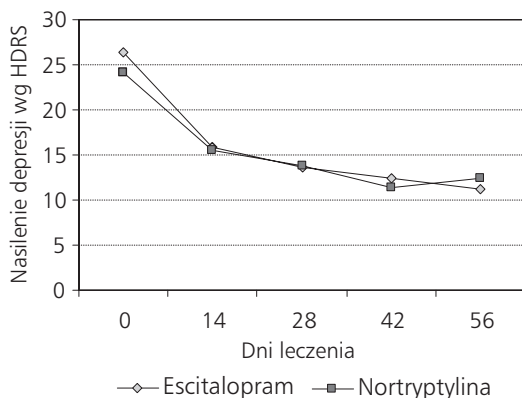
	Escitalopram (n = 26)		Nortryptylina (n = 21)	
Wiek	41,6 (12,3)		37,0 (10,5)	
Liczba epizodów depresji	1	10	1	12
	2	10	2	3
	3	2	3	3
	≥4	4	≥4	3
Długość trwania obecnego epizodu (tyg.)	15,7 (12,3)		17,4 (10,7)	
K:M	23:3		16:5	

Tabela 2. Liczba objawów bólowych w badanej grupie chorych na depresję w dniu „0”**Table 2.** Pain symptoms in depressed patients at baseline

Liczba objawów bólowych	Escitalopram (n = 26)	Nortryptylina (n = 21)	Ogółem (n = 47)
0	5 (19,2%)	5 (23,8%)	10 (21,3%)
1	5 (19,2%)	4 (19,0%)	9 (19,2%)
2	8 (30,8%)	5 (23,8%)	13 (27,6%)
≥ 3	8 (30,8%)	7 (33,3%)	15 (31,9%)

Tabela 3. Porównanie nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali analogowej (cm) w grupie chorych na depresję leczonych escitalopramem i nortryptyliną w kolejnych dniach badania (test U Manna Whitneya)**Table 3.** Pain severity measured with VAS (cm) in patients treated with escitalopram vs nortryptyline in subsequent days of the study (Mann-Whitney U test)

Dzień badania	Escitalopram (n = 26)	Nortryptylina (n = 21)	Z =	P =
0	10,3 (20,5)	5,3 (5,7)	0,48	0,63
14	2,0 (3,1)	1,6 (3,2)	0,59	0,54
28	1,4 (2,3)	1,2 (2,6)	1,05	0,29
42	1,1 (1,7)	0,68 (1,0)	0,03	0,97
56	1,2 (2,5)	0,52 (0,9)	-0,21	0,83

**Rycina 1.** Zmiana nasilenia depresji wg HDRS w kolejnych dniach leczenia**Figure 1.** The change of depression severity (HDRS) in subsequent days of the study

rych leczonych escitalopramem i u 12 leczonych nortryptyliną ($\text{Chi}^2 = 0,72$; $\text{df} = 1$; $p = 0,39$), a remisję ($\text{HDRS} \leq 7$) u 6 chorych w obu grupach ($\text{Chi}^2 = 1,62$; $\text{df} = 1$; $p = 0,2$). Poprawa w zakresie nasilenia depresji nie korelowała ze zmniejszeniem nasilenia bólu (Spearman $R = 0,26$; $p = 0,08$).

Brak poprawy klinicznej po 8 tygodniach leczenia, określonej jako zmniejszenie nasilenia depresji o $\geq 50\%$ punktów w skali HDRS, nie wiązało się z występowaniem objawów bólowych w dniu „0” w grupie le-

czony escitalopramem ($\text{Chi}^2 = 0,34$; $\text{df} = 1$; $p = 0,56$) oraz nortryptyliną ($\text{Chi}^2 = 0,05$; $\text{df} = 1$; $p = 0,82$). Także nieuzyskanie remisji w 8. tygodniu (nasilenie depresji w skali HDRS ≤ 7 punktów) nie wykazywało związku z występowaniem objawów bólowych w dniu „0” w obu badanych grupach (escitalopram: $\text{Chi}^2 = 1,35$; $\text{df} = 1$; $p = 0,24$; nortryptylina $\text{Chi}^2 = 0,95$; $\text{df} = 1$; $p = 0,33$). Nie stwierdzono także zależności między występowaniem objawów bólowych w 56 dniu leczenia a uzyskaniem remisji wg skali HDRS ($\text{Chi}^2 = 0,23$; $\text{df} = 1$; $p = 0,63$).

Dyskusja

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania współwystępowaniem depresji i bólu, a także wpływem leków przeciwdepresyjnych na odczuwanie bólu. Problematyce tej poświęcono także publikacje w języku polskim [10, 11]. W badanej grupie chorych, w okresie epizodu depresyjnego objawy bólowe występowały u 78% badanych, a 1/3 zgłaszała występowanie 3 i więcej dolegliwości. Podobne wskaźniki rozpowszechnienia opisano w innych pracach poświęconych tej tematyce [3, 4].

Patogenezę podstawowych objawów depresji wiąże się ze zmniejszeniem przekąźnictwa we wstępujących neuronach serotoninerdycznych wywodzących się z jąder szwu i/lub noradrenergicznych wywodzących się z miej-

sca sinawego. Niedobór serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA) w neuronach zstępujących powoduje niedostateczną supresję bodźców, co zdaniem Stahla może powodować wystąpienie dolegliwości bólowych [12]. W badaniach na zwierzęcych modelach bólu wykazano, że leki przeciwdepresyjne o działaniu noradrenergicznym oraz o podwójnym wpływie na przekaźnictwo 5-HT i NA wywierają silniejsze działanie przeciwbólowe niż leki wpływające tylko na układ 5-HT [13]. Opublikowano także wyniki badań, z których wynika, że trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina i imipramina) hamujące w sposób nieselektywny wychwyt zwrotny 5-HT i NA wykazywały podobne działanie przeciwbólowe jak citalopram (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny) i maprotylina (NaRI, *Norepinephrine Reuptake Inhibitor*, inhibitor wychwytu noradrenaliny) [14]. Wykazano także udział receptorów adrenergicznych α_1 oraz serotonergicznym 5-HT₂ i 5-HT₃ w efekcie przeciwbólowym leków przeciwdepresyjnych, co może wskazywać na interakcje układu NA i 5-HT w regulacji przewodzenia bodźców bólowych [14].

Badania kliniczne z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w przewlekłych zespołach bólowych (ból neuropatyczny, fibromialgia) potwierdziły większą skuteczność leków o podwójnym mechanizmie działania w porównaniu z lekami o selektywnym wpływie na wychwyt NA oraz najmniejszą przydatność leków z grupy SSRI [16]. Wenlafaksyna i duloksetyna powodowały także istotne zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych w trakcie leczenia epizodu depresyjnego, które wykazywało związek ze zmniejszeniem

nasilenia depresji [17, 18].

W przeprowadzonym badaniu porównywano wpływ escitalopramu — leku o działaniu serotonergicznym i nortryptyliny — leku hamującego wychwyt zwrotny noradrenaliny. Zastosowane leki wywierały porównywalny wpływ na objawy bólowe w depresji. Może to świadczyć o udziale obu układów neuroprzekaźnikowych w zmniejszaniu dolegliwości bólowych u chorych na depresję. Nie stwierdzono istotnej korelacji między zmniejszeniem nasilenia depresji a zmniejszeniem nasilenia bólu w okresie D0–D56, co może wskazywać, że poprawa w zakresie nasilenia dolegliwości bólowych następuje niezależnie od poprawy ogólnego nasilenia depresji. Jest to zgodne z wynikami badań, w których efekt przeciwbólowy leków przeciwdepresyjnych występował nawet wtedy, gdy nie obserwowano efektu przeciwdepresyjnego [19, 20]. Zdaniem niektórych autorów występowanie bólu w okresie depresji wiąże się z gorszą odpowiedzią na stosowane leczenie [9]. W badanej grupie chorych występowanie objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia nie stanowiło czynnika predykcyjnego gorszej odpowiedzi terapeutycznej po 8 tygodniach stosowania escitalopramu i nortryptyliny.

Wnioski

1. Escitalopram i nortryptylina wywierały podobny wpływ na objawy bólowe w trakcie leczenia epizodu depresyjnego.
2. Występowanie objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia nie stanowiło czynnika predykcyjnego poprawy klinicznej po 8 tygodniach terapii.

Streszczenie

Wstęp. Objawy bólowe są często zgłaszane przez chorych w okresie epizodu depresji. Celem pracy było porównanie wpływu escitalopramu i nortryptyliny na objawy bólowe u chorych na depresję.

Materiał i metody. Pacjenci z objawami epizodu depresyjnego zostali zakwalifikowani metodą randomizacji do 8-tygodniowego leczenia escitalopramem 10–20 mg/dobę lub nortryptyliną 150 mg/dobę. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 tygodnie uzyskiwano informacje o dolegliwościach bólowych i dokonywano pomiaru ich nasilenia przy użyciu skali VAS. Efekt terapeutyczny oceniano za pomocą skali HDRS.

Wyniki i wnioski. Przed leczeniem objawy bólowe (ból głowy, karku, brzucha, kończyn) występowały u 37 (78%) badanych chorych. Escitalopram i nortryptylina spowodowały podobną poprawę w zakresie nasilenia bólu oraz depresji. Występowanie objawów bólowych przed rozpoczęciem leczenia nie stanowiło czynnika predykcyjnego poprawy klinicznej po 8 tygodniach terapii.

słowa kluczowe: depresja, ból, escitalopram, nortryptylina

PIŚMIENNICTWO

1. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Rozdział V: Zaburzenia psychiczne i zachowania. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 1994.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — Fourth Edition (DSM-IV), the American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994.
3. Corruble E., Gueffi J.D. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33: 307–312.
4. Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
5. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum. Psychopharmacol.* 2004; 19 (supl. 1): 21–25.
6. Fishbain D.A., Cutler R., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review. *Pain Med.* 2000; 1: 310–316.
7. Blier P., Abbott F.V. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J. Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 37–43.
8. Giordano J., Schulte T. Serotonin 5-HT₃ Receptor Mediation of Pain and Anti-Nociception: Implications for Clinical Therapeutics. *Pain Physician* 2004; 7: 141–147.
9. Greenberg P.E., Leong S.A., Birnbaum H.G., Robinson R.L. The economic burden of depression with painful symptoms. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 17–23.
10. Jaracz J., Rybakowski J. Depresja a ból: nowe dane kliniczne, neurobiologiczne i psychofarmakologiczne. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39: 937–950.
11. Miller A., Rabe-Jabłońska J. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego — przegląd badań. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39: 21–32.
12. Stahl S.M., Briley M. Understanding pain in depression. *Hum. Psychopharmacol.* 2004; 19 (supl. 1): 9–13.
13. Mochizuki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19 (supl. 1): 15–19.
14. Korzeniewska-Rybicka I., Płażnik A. Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. *Pol. J. Pharmacol.* 2000; 52: 93–99.
15. 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: 163–168.
16. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Human Psychopharmacol.* 2004; 19: 21–25.
17. Bradley R.H., Barkin R.L., Jerome J., DeYoung K., Dodge C.W. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am. J. Ther.* 2003; 10: 318–323.
18. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Hudson J., Iyengar S., Demitrack M.A. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 17–28.
19. Onghena P., Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205–219.
20. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227.