

Wenlafaksyna jako analgetyk w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na depresję – dowody naukowe i przypadki kliniczne

Venlafaxine as an analgesic in the treatment of chronic pain in patients with depression – scientific evidence and clinical cases

Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Anna Antosik-Wójcińska, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, e-mail: antosikwojcinska@gmail.com

Streszczenie

Depresja bywa nazywana stanem „bólu psychicznego”, gdyż objawy składające się na jej obraz generują stan uogólnionego cierpienia. Cierpieniu psychicznemu bardzo często towarzyszy ból fizyczny. Częstość występowania objawów somatycznych w populacji chorych na depresję jest bardzo zróżnicowana w zależności od badanej populacji i wynosi 30–95%, przy czym zwykle częstość występowania i nasilenie dolegliwości bólowych są skorelowane z procesem starzenia się i zwiększają się wraz z wiekiem. Do najczęściej występujących w depresji objawów bólowych zalicza się: bóle głowy, pleców, w tym odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, bóle stawów, kończyn, migrenowe bóle głowy oraz bóle w jamie brzusznej. Czasem ból stanowi maskę depresji, wysuwając się na pierwszy plan w obrazie klinicznym i utrudniając ustalenie właściwego rozpoznania. Pośrednim dowodem na wspólny mechanizm patogenetyczny depresji i bólu przewlekłego jest skuteczność leków przeciwdepresyjnych w przewlekłych zespołach bólowych, przy czym nie wszystkie leki przeciwdepresyjne wykazują się takim samym działaniem analgetycznym. Pierwszymi lekami przeciwdepresyjnymi, które znalazły zastosowanie w leczeniu objawów bólowych towarzyszących różnym stanom chorobowym, były trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Liczne badania potwierdziły skuteczność przeciwbólową inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, które w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi charakteryzują się dużo lepszą tolerancją i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, przy czym ich działanie przeciwbólowe jest wyraźnie zaznaczone dopiero przy zastosowaniu dawek, które zapewniają oprócz wpływu na przekaźnictwo serotonergiczne wpływ na przekaźnictwo noradrenergiczne. W artykule przedstawiono podsumowanie dowodów naukowych na celowość zastosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu przewlekłego, w szczególności zespołów bólowych towarzyszących depresji, oraz dwa przypadki kliniczne wraz z komentarzem.

Słowa kluczowe: depresja, ból, wenlafaksyna

Abstract

Depression is sometimes referred to as the state of “mental pain” as its symptoms generate a state of generalised suffering. Mental distress is very often accompanied by physical pain. The prevalence of somatic symptoms in the population of patients with depression varies significantly depending on the study population and ranges from 30 to 95%. The incidence and severity of pain are correlated with the aging process and they tend to increase with age. The most common pain symptoms in depression include headache, back and lower back pain, pain of joints and limbs, migraine headaches and abdominal pain. The pain may sometimes mask depression by coming to the fore in the clinical picture and making it difficult to establish an accurate diagnosis. The fact that antidepressants are effective in chronic pain syndromes, while not all antidepressants show the same analgesic efficacy, is the direct evidence for the common pathogenetic mechanisms of chronic pain and depression. Tricyclic antidepressants were the first antidepressants to be used in the treatment of pain symptoms in various disease states. Numerous studies have confirmed the analgesic efficacy of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, which are characterised by a much better tolerance and a more favourable safety profile compared to tricyclic antidepressants; however, their analgesic effect is clearly marked only at doses that, in addition to the effect on serotonergic transmission, also affect the noradrenergic transmission. The article summarises the scientific evidence for the purposefulness of the use of venlafaxine in the treatment of chronic pain, in particular pain syndromes associated with depression, and presents two clinical cases with a commentary.

Keywords: depression, pain, venlafaxine

BÓL A DEPRESJA

Co do tego, że depresja i ból należą do często współwystępujących stanów chorobowych, nie trzeba nikogo przekonywać (Grothe *et al.*, 2004). Częstość występowania objawów somatycznych w populacji pacjentów z rozpoznaną depresją według różnych badaczy szacuje się na 30–54% (Brecht *et al.*, 2007; Grothe *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2009), przy czym w niektórych badaniach odsetek ten sięga nawet 80–95% (Demyttenaere *et al.*, 2010; Gattner, 2014; Husain *et al.*, 2007).

Zależność między depresją a bólem jest jednak wielowymiarowa. Nasilenie objawów depresyjnych, nastrojów pacjenta, jego ocena rzeczywistości i własnego stanu mają wpływ na odczuwanie bólu oraz na znaczenie, jakie pacjent mu nadaje. Zdaniem wielu badaczy nasilenie objawów bólowych można traktować jako czynnik predykcyjny nasilenia ciężkości depresji (Kroenke *et al.*, 2011), wraz z narastaniem depresji zwiększa się zaś natężenie odczuwanego bólu.

Sama depresja może być czynnikiem modyfikującym wrażliwość na ból, zwiększającym podatność na odczuwanie nieprzyjemnych bodźców przez obniżenie progu bólowego, a w części przypadków może stanowić pierwotną przyczynę odczuwanego bólu. Wśród objawów fizycznych w depresji częste są dolegliwości bólowe, u których podłoża nie leżą żadne choroby somatyczne (Katon *et al.*, 2001). W badaniu STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) aż 80% badanych z depresją zgłaszało skargi na objawy bólowe (Husain *et al.*, 2007); jeszcze częściej dolegliwości bólowe relacjonowali uczestnicy badania FINDER, w którym na 3468 badanych z rozpoznaną depresją objawy bólowe zgłaszało 3308 osób (95%), przy czym ponad połowa badanych określała nasilenie bólu jako umiarkowane lub znaczne (Demyttenaere *et al.*, 2010).

Do najczęściej występujących w depresji objawów bólowych zalicza się bóle: głowy, pleców, stawów, kończyn, bóle w jamie brzusznej.

W wartytym przytoczenia polskim badaniu przeprowadzonym przez Gattner (2014) (obejmującym grupę 90 osób) dolegliwości bólowe zgłaszało aż 89% badanych chorych na depresję, przy czym 34,44% badanej populacji zgłaszało skargi na jeden objaw bólowy, 26,66% na dwa objawy bólowe, a 27,77% na trzy lub więcej objawów bólowych. W innym badaniu w populacji pacjentów z rozpoznaną depresją 43,4% badanych zgłaszało przynajmniej jeden objaw bólowy, a niemal 30% dwa objawy bólowe (Ohayon i Schatzberg, 2003).

W większości badań najczęściej wskazywanymi przez pacjentów dolegliwościami bólowymi były bóle głowy – w badaniu Gattner (2014) zgłaszało je aż 71,12% badanych, natomiast w badaniu Agüery-Ortiz i wsp. (2011) skargi te pojawiały się u 65,3% badanej populacji.

W tym miejscu warto zauważyć, że częstość występowania bólu przewlekłego, niezależnie od tego, czy towarzyszą mu zaburzenia psychiczne czy też nie, narasta wraz ze starzeniem się – w populacji po 65. roku życia problem ten dotyczy już 80%, a po 80. roku życia nawet 100% osób.

Samo utrzymywanie się przewlekłego bólu jest przyczyną obniżenia nastroju i może leżeć u podłoża wystąpienia depresji. Z kolei mimo że ból nie jest wymieniany w międzynarodowych klasyfikacjach – *International Classification of Diseases (ICD)* i *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* – jako objaw depresji, to w wielu przypadkach wydaje się stanowić jej składową, a czasem wręcz element dominujący w obrazie klinicznym. Jedno z badań wielośrodkowych, przeprowadzone w kilku krajach, wykazało, że aż 69% chorych na depresję zgłaszało swojego lekarzowi rodzinnemu jedynie objawy somatyczne, nie skarżąc się na objawy dotyczące sfery psychicznej (Simon *et al.*, 1999).

Ustąpienie dolegliwości bólowych nie jest traktowane jako kryterium niezbędne do tego, aby można było stwierdzić u pacjenta remisję w zakresie objawów depresyjnych. Zarówno wyniki badań, jak i doświadczenia kliniczne wskazują jednak, że niezależnie od uzyskania poprawy w zakresie nastroju, napędu i pozostałych objawów depresyjnych brak poprawy w zakresie odczuwanych dolegliwości somatycznych jest czynnikiem blokującym uzyskanie remisji, wpływającym na pogorszenie jakości życia i codziennego funkcjonowania pacjenta.

Pomimo postępu nauk medycznych w zakresie zwalczania bólu znaczny odsetek pacjentów nie jest usatysfakcjonowany efektem prowadzonej u nich terapii analgetycznej. Tymczasem leczenie bólu powinno być skuteczne w odniesieniu do aspektu nie tylko somatycznego, lecz także etyczno-prawnego (prawo pacjenta do uzyskania skutecznej pomocy w zakresie zwalczania bólu i uniknięcia cierpienia) oraz potrzeby uniknięcia niekorzystnych następstw psychicznych funkcjonowania z bólem przewlekłym i uzyskania poprawy funkcjonowania emocjonalnego i społecznego. Powodami braku skuteczności w leczeniu bólu bywają niewłaściwa ocena nasilenia bólu lub brak tej oceny, jak również ograniczenia w stosowaniu farmakoterapii związane z wiekiem pacjenta bądź z obecnością chorób współistniejących i interakcjami z przyjmowanymi lekami internistycznymi. Nie bez znaczenia są też nasilone obawy pacjenta dotyczące stosowania leków, przekładające się na brak współpracy w leczeniu i nie stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Warto równocześnie w tym miejscu podkreślić, że odczuwanie bólu w depresji jest w dużej mierze kwestią indywidualną. W badaniu STAR*D wyodrębniono czynniki predykcyjne odczuwania większego nasilenia bólu w depresji. Należały do nich: płeć żeńska, pochodzenie hiszpańskie lub rasa afroamerykańska, trudna sytuacja życiowa, tzn. niskie wykształcenie, brak pracy, brak ubezpieczenia (Leuchter *et al.*, 2010). W badaniu FINDER oprócz wymienionych czynników predykcyjnych jako czynniki wpływające na większe odczuwanie bólu wskazano także większe nasilenie depresji, większe nasilenie ogólnych objawów somatycznych towarzyszących depresji oraz wyższy wskaźnik masy ciała (Demyttenaere *et al.*, 2010). W innym badaniu wśród pacjentów z depresją i przewlekłymi objawami bólowymi wyodrębniono dodatkowe cechy epizodu depresji, które

predysponują do gorszej reakcji na terapię lekiem przeciwdepresyjnym (Leuchter *et al.*, 2010). Należały do nich: wysoki poziom lęku, spełnione kryteria dla towarzyszących zaburzeń lękowych, obecność cech melancholii i depresji atypowej (Fava *et al.*, 2004; Novick *et al.*, 2005).

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE W LECZENIU BÓLU TOWARZYSZĄCEGO DEPRESJI

Wspólny mechanizm patogenetyczny leżący u podłoża występowania depresji i przewlekłych zespołów bólowych został potwierdzony w wielu badaniach naukowych. W patogenezie zarówno depresji, jak i towarzyszących jej objawów bólowych istotne znaczenie przypisuje się zaburzeniom przekąźnictwa w neuronach serotoninerdycznych i noradrenergicznych, a także substancjom neuropeptydowym. Zmniejszenie aktywności wstępujących szlaków serotoninerdycznych (5HT) i noradrenergicznych (NA) leży prawdopodobnie u podłoża depresji. Z kolei zstępujące szlaki 5HT i NA odgrywają istotną rolę w regulacji odczuwania bólu przez hamowanie przewodzenia impulsacji nocycyptywnej w rdzeniu przedłużonym (Gattner, 2014). Pośredni dowód potwierdzający wspólną etiologię depresji i zespołów bólowych stanowią wyniki badań wskazujące na skuteczność leków przeciwdepresyjnych w zmniejszeniu nasilenia bólu w różnych przewlekłych zespołach bólowych. Powodowana przez leki przeciwdepresyjne analgeza jest zatem procesem dwukierunkowym, związanym z oddziaływaniem na wstępujące i zstępujące szlaki monoaminergiczne.

Pierwszymi lekami przeciwdepresyjnymi, które znalazły zastosowanie w leczeniu objawów bólowych towarzyszących różnym stanom chorobowym, były trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Skuteczność przeciwbólowa TLPD została na przestrzeni lat dowiedziona w sposób niepozostawiający wątpliwości, jednak choć są one skuteczne w leczeniu somatycznych objawów depresji oraz zespołów bólowych, liczne działania niepożądane i interakcje lekowe stwarzają duże ograniczenia w ich stosowaniu (Barkin i Fawcett, 2000; Sindrup i Jensen, 1999). W wielu badaniach potwierdzono skuteczność przeciwbólową inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), które w odniesieniu do TLPD charakteryzują się dużo lepszą tolerancją i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Przypuszcza się, że SNRI, zwiększając przekąźnictwo postsynaptyczne tych monoamin w obrębie projekcji zstępujących, mogą istotnie zmniejszać poziom odczuwanego bólu (Zhuo i Gebhart, 1991). Większość badaczy jest zdania, że przekąźnictwo noradrenergiczne odgrywa istotniejszą rolę w zwalczaniu bólu niż przekąźnictwo serotoninerdyczne (Max *et al.*, 1992). Znajduje to odzwierciedlenie w praktyce, gdyż leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) uważa się za mało skuteczne w zespołach bólowych, jeśli zaś chodzi o leki z grupy SNRI, to ich działanie przeciwbólowe jest wyraźnie zaznaczone dopiero przy zastosowaniu dawek, które

zapewniają oprócz wpływu na przekąźnictwo serotoninerdyczne wpływ na przekąźnictwo noradrenergiczne (Fishbain, 2000; Staiger *et al.*, 2003).

WENLAFAKSYNA W TERAPII BÓLU O RÓŻNEJ ETIOLOGII

Podobnie jak duloksetyna, wenlafaksyna jest lekiem należącym do kategorii SNRI. Pierwsze zastosowania wenlafaksyny w terapii analgetycznej sięgają 1996 roku (Songer i Schulte, 1996). Analiza chemiczna samej cząsteczki wenlafaksyny pozwala dostrzec, że jej struktura jest podobna do struktury tramadolu – syntetycznego opioidowego leku przeciwbólowego, natomiast istotne w przypadku wenlafaksyny jest to, że kluczową rolę w jej działaniu przeciwbólowym odgrywa metabolit O-demetylowenlafaksyna, który potencjalizuje jej efekt analgetyczny. Wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę działa podobnie jak SSRI i nie różni się od placebo w redukcji natężenia bólu, natomiast dawki co najmniej 150 mg/dobę mają istotne działanie przeciwbólowe (Kunz *et al.*, 2000). Zaletę wenlafaksyny stanowi jej linioowa farmakokinetyka w zakresie dawek 75–450 mg/dobę, umożliwiającą indywidualny dobór dawki w zależności od sytuacji klinicznej i potrzeb danego pacjenta. Efekt przeciwbólowy wenlafaksyny związany jest przede wszystkim z jej wpływem na układ noradrenergiczny (co tłumaczy skuteczność analgetyczna wyższych dawek), ponadto oddziałuje ona na układ opioidowy (receptory δ i κ) (Schreiber *et al.*, 1999). Jak już wspomniano, leki z grupy SSRI są znacznie mniej skuteczne w leczeniu objawów somatycznych depresji, w tym objawów bólowych, niż SNRI i TLPD (Entsuaeh i Gao, 2002).

Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z bólem o różnej etiologii wykazały skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu sięgającą 72% (Gálvez *et al.*, 2004). Potwierdzono korzyści z jej zastosowania w leczeniu polineuropatii cukrzycowej (Rowbotham *et al.*, 2004; Snyder *et al.*, 2016; Sumpton i Moulin, 2001) oraz polineuropatii o różnej etiologii, z wyłączeniem neuralgii pozapalnej jako powikłania zakażenia spowodowanego wirusem *Herpes simplex* (Dworkin *et al.*, 2007). Zdaniem niektórych badaczy skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego jest porównywalna ze skutecznością amitryptyliny (Kiyayas *et al.*, 2000) oraz imipraminy (Sindrup *et al.*, 2003). Grothe i wsp. (2004) na podstawie wyników badania z randomizacją i kontrolą placebo wskazują, że poprawa w zakresie redukcji bólu neuropatycznego przy zastosowaniu wenlafaksyny może być widoczna już po 1–2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, jednak u części pacjentów do zaobserwowania znaczącej poprawy w tym zakresie konieczne jest co najmniej 6 tygodni terapii. W badaniu Razazian i wsp. (2014) w polineuropatii cukrzycowej w zakresie redukcji bólu skuteczne były zarówno pregabalina, jak i wenlafaksyna oraz karbamazepina, chociaż wykazano pewne przewagi pregabaliny. W najnowszych rekomendacjach (American Diabetes Association, 2020; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines

Expert Committee, 2018; Institute for Clinical Systems Improvement, 2019; National Institute for Health and Care Excellence, 2020) dotyczących leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej i bólu neuropatycznego wskazano na skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej. Warto zauważyć, że SNRI (wenlafaksyna i duloksetyna) są obecnie zalecane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w leczeniu objawowej, somatycznej neuropatii cukrzycowej (Araszkiewicz *et al.*, 2019). Zastosowanie wenlafaksyny jest również rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne oraz Polskie Towarzystwo Badania Bólu jako postępowanie pierwszego wyboru w bolesnej neuropatii cukrzycowej. Można zatem stwierdzić, że zarówno praktyka kliniczna, jak i aktualne dowody naukowe (Riediger *et al.*, 2017; Trouvin *et al.*, 2017; Waldfoegel *et al.*, 2017) oraz oparte na nich rekomendacje i zalecenia towarzystw międzynarodowych potwierdzają zasadność stosowania wenlafaksyny w tym wskazaniu. Odnosząc się do treści rekomendacji, warto zauważyć, że wenlafaksyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia bólu neuropatycznego w wytycznych, w których nie dokonywano rozgraniczenia na linie postępowania (American Diabetes Association, 2020; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018; Institute for Clinical Systems Improvement, 2019), zalecenia National Institute for Health and Care Excellence (2020) zawierają zaś uszczegółowienie, że nie należy rozpoczynać terapii bólu neuropatycznego od wenlafaksyny w warunkach niespecjalistycznych (lek można stosować po konsultacji ze specjalistą). Mimo tych szczegółowych wytycznych postępowania w praktyce klinicznej wciąż jednak potrzebne są dalsze prace badawcze, które miałyby na celu nie tylko określenie miejsca wenlafaksyny w drabinie analgetycznej i zakresu jej działania przeciwbólowego, ale także ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności przy długotrwałym stosowaniu oraz określenie najbardziej optymalnego zakresu dawek (Aiyer *et al.*, 2017; Farshchian *et al.*, 2018; Gallagher *et al.*, 2015; Watson *et al.*, 2010).

Wyniki badań wskazują też na możliwość zastosowania wenlafaksyny w leczeniu fibromialgii (Sayar *et al.*, 2003), przewlekłego napięciowego bólu głowy oraz migrenowego bólu głowy (Grothe *et al.*, 2004). Warto zauważyć, że wenlafaksyna w dawce 150 mg/dobę podawana w celu profilaktyki napadów migreny okazała się skuteczniejsza niż placebo oraz porównywalnie skuteczna jak amitryptylina, przy jednoczesnej dużo lepszej tolerancji (Bulut *et al.*, 2004). Kolejnym rozważanym wskazaniem do zastosowania wenlafaksyny są przewlekłe bóle odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, chociaż dotychczasowe dowody naukowe na skuteczność SNRI w tym zakresie nie są wystarczające (Rej *et al.*, 2014).

Chociaż dolegliwości bólowe o niewyjaśnionej etiologii występują u większości chorych z rozpoznaniem depresji, istnieje niewiele badań porównujących skuteczność poszczególnych leków przeciwdepresyjnych w zakresie leczenia somatycznych objawów depresji, w tym objawów bólowych. W jednym z badań, obejmującym 90 osób, o czasie

obserwacji wynoszącym 8 tygodni, wykazano porównywalną skuteczność wenlafaksyny w leczeniu objawów somatycznych depresji w stosunku do escitalopramu i nortryptyliny (Gattner, 2014). Na koniec badania (56. dzień) nasilenie depresji u chorych leczonych wenlafaksyną w Skali Oceny Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) i Inwentarzu Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI) było jednak istotnie mniejsze w grupie leczonej wenlafaksyną w porównaniu z grupą przyjmującą escitalopram; nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami wenlafaksyny i nortryptyliny (Gattner, 2014). Fava i wsp. (2004) zwrócili uwagę na fakt, że u pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zakresie nasilenia bólu, istotnie częściej dochodziło do remisji depresji. Roczna obserwacja chorych na depresję leczonych wenlafaksyną potwierdziła zmniejszenie nasilenia depresji ocenianej przy wykorzystaniu skali HAM-D oraz równoczesne zmniejszenie nasilenia towarzyszącego jej bólu (Bradley *et al.*, 2003).

Jeśli chodzi o porównanie skuteczności przeciwdepresyjnej i przeciwbólowej wenlafaksyny i duloksetyny, to na podstawie wyników metaanalizy Cipriani i wsp. (2012), obejmującej 16 badań z randomizacją i kontrolą placebo (5735 pacjentów), w tym trzy niepublikowane, można stwierdzić, że skuteczność przeciwdepresyjna duloksetyny jest porównywalna do skuteczności wenlafaksyny, w grupie leczonej duloksetyną obserwuje się jednak wyższy odsetek rezygnacji z leczenia bez względu na przyczynę (*dropouts*). W badaniach tych brali udział pacjenci w wieku 18–65 lat. Duloksetynę w dawkach 40–120 mg/dobę porównywano z różnymi lekami z grupy SSRI oraz wenlafaksyną (dawki od 75 lub 150 mg/dobę). Pod względem tolerancji leczenia i liczby działań niepożądanych duloksetyna wypadła w cytowanej pracy gorzej niż escitalopram i wenlafaksyna (Cipriani *et al.*, 2012). Stoi to w pewnej sprzeczności z opiniami, że tolerancja duloksetyny, jako nowszego SNRI o bardziej zrównoważonym profilu działania, jest lepsza niż wenlafaksyny.

Warto podkreślić, że na podstawie wyników większości badań opublikowanych w ciągu ostatnich kilkunastu lat trudno jest w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy duloksetyna ma przewagę nad wenlafaksyną w zakresie bezpieczeństwa terapii; jeśli zaś chodzi o skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwbólową, to jest ona porównywalna (Perahia *et al.*, 2008). Badania przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku podeszłym wskazują na nieco częstsze występowanie wzrostów ciśnienia tętniczego w grupie leczonej wenlafaksyną w porównaniu z grupą poddawaną terapii duloksetyną, jednak różnica ta nie była znacząca, a tolerancja leczenia ogółem wypadła podobnie. Porównanie tolerancji obu leków wykazało wyższą częstość występowania nudności w podgrupie z duloksetyną, natomiast większą częstość występowania objawów odstawiennych w podgrupie leczonej wenlafaksyną (Perahia *et al.*, 2008).

Jak już wspomniano, przeciwbólowe działanie wenlafaksyny obserwuje się przy zastosowaniu wyższych dawek,

przekraczających 150 mg/dobę [w badaniu Jha i wsp. (2006) wykazano skuteczność przeciwbólową wenlafaksyny w dawkach 10 mg/kg oraz 22,5 mg/kg]. Według niektórych badaczy skuteczność przeciwbólową wenlafaksyny można zaobserwować również w sytuacji, gdy niższa dawka wenlafaksyny jest stosowana z innym lekiem wykazującym działanie przeciwbólowe, np. tramadolem czy celekoksybem w dawce subterapeutycznej (Jha *et al.*, 2006).

PRZYPADEK KLINICZNY 1

Pacjent 54-letni, od 6 miesięcy leczony z powodu depresji. W wywiadzie odnotowano jeden epizod depresji 7 lat temu, mężczyzna nie pamięta nazw przyjmowanych wówczas leków. Obciążenia somatyczne: nadciśnienie tętnicze, chory przyjmuje na stałe leki hipotensyjne. Od ponad roku występują pogorszenie funkcjonowania, przygnębienie, brak energii, brak motywacji, narastające trudności z wykonywaniem obowiązków zawodowych (pacjent jest księgowym), zaburzenia koncentracji uwagi i zapamiętywania, utrata zainteresowań, liczne dolegliwości bólowe: bóle brzucha, bóle wielostawowe, bóle głowy, z powodu których chory był diagnozowany neurologicznie, gastroenterologicznie i reumatologicznie – nie znaleziono somatycznego podłoża dolegliwości. Próby leczenia przez lekarza rodzinnego niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i pregabalina nie przyniosły poprawy. Pół roku temu pacjent trafił do psychiatry – rozpoznano depresję, wdrożono leczenie escitalopramem w dawce 10 mg/dobę, następnie 20 mg/dobę, zaobserwowano poprawę w zakresie nastroju i napędu oraz funkcji poznawczych, jednak bez poprawy w zakresie dolegliwości somatycznych. Zdecydowano o zmianie leczenia na wenlafaksynę. Przy włączeniu leku i stopniowym zwiększaniu dawki obserwowano niewielkie wzrosty ciśnienia tętniczego, niestwarzające konieczności modyfikacji leczenia hipotensyjnego. Po około 3 tygodniach leczenia wenlafaksyną (dawka 150 mg/dobę) pacjent zaczął zauważać niewielką poprawę w zakresie dolegliwości bólowych. Zdecydowano o dalszym zwiększeniu dawki – do 187,5 mg/dobę. Po kolejnych 4 tygodniach mężczyzna zgłosił ustąpienie większości dolegliwości somatycznych. W ciągu kolejnych kilku tygodni zaobserwowano pełne ustąpienie objawów bólowych. Nastąpiła pełna remisja w zakresie objawów depresyjnych, odnotowano powrót do zainteresowań przedchorobowych i poprawę funkcjonowania zawodowego pacjenta.

Komentarz

Opisany przypadek stanowi proste przełożenie dowodów z badań naukowych na praktykę kliniczną. W 16-tygodniowym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepią próbą, które przeprowadzili Romera i wsp. (2012) w populacji pacjentów z depresją i towarzyszącymi objawami bólowymi niereagujących na leczenie SSRI (badany SSRI – escitalopram), po 4 tygodniach zmiana leku na SNRI

okazała się strategią efektywniejszą niż kontynuacja leczenia SSRI przez kolejne 4 tygodnie. U chorych z depresją i istotnymi klinicznie objawami bólowymi nieuzyskujących pełnej remisji po standardowym leczeniu SSRI zastosowanie leku wpływającego na przekąźnictwo noradrenergiczne wydaje się zatem najrozsądniejszym rozwiązaniem (Perahia *et al.*, 2009). W opisanym przypadku zastosowano dawkę wenlafaksyny przekraczającą 150 mg/dobę jako wykazującą oprócz skuteczności przeciwdepresyjnej także działanie przeciwbólowe (wpływ na przekąźnictwo noradrenergiczne).

PRZYPADEK KLINICZNY 2

Pacjent 52-letni, obciążony somatycznie: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, otyłość olbrzymia, cechy zespołu metabolicznego. Od 3 lat diagnozowany i leczony z powodu nasilających się bólów mięśni i stawów oraz objawów polineuropatii obwodowej. Dwa lata temu rozpoznano mikroskopowe zapalenie naczyń, wdrożono leczenie immunosupresyjne (cyklofosamid – bardzo zła tolerancja terapii), a następnie leczenie glikokortykosteroidami, w trakcie którego zaobserwowano znaczny przyrost masy ciała oraz wystąpienie objawów depresyjnych. Wdrożone przez lekarza rodzinnego leczenie sertralina w dawce do 150 mg/dobę nie przyniosło żadnej poprawy. W trakcie terapii podtrzymującej glikokortykosteroidami odnotowano poprawę w zakresie części objawów fizycznych (poprawa mikroskopowa dotycząca zmian w nerkach i płucach, ustąpienie wybroczyn na skórze, redukcja dolegliwości bólowych ze strony mięśni i stawów), nadal jednak utrzymywały się bardzo nasilone objawy polineuropatii obwodowej. Wdrożono leczenie pregabalina, którą szybko odstawiono ze względu na działania niepożądane (spadki ciśnienia tętniczego, zawroty głowy), następnie zaś gabapentyną w dawce stopniowo zwiększanej do 1600 mg/dobę (bez poprawy). Z uwagi na narastające objawy depresyjne (smutek, apatia, anhedonia, zaburzenia kontroli emocji, zaburzenia funkcji poznawczych, negatywna ocena przeszłości, terażniejszości i przyszłości, poczucie beznadziejności i braku perspektyw, myśli rezygnacyjne) pacjent zgłosił się do gabinetu psychiatry, gdzie odstawiono gabapentynę i wdrożono leczenie wenlafaksyną, dochodząc do dawki 150 mg/dobę. Obserwowano szybką poprawę w zakresie objawów depresyjnych oraz stopniową poprawę w zakresie dolegliwości somatycznych. Tolerancja leczenia była dobra. Po 8 tygodniach leczenia doszło do pełnego ustąpienia dolegliwości bólowych ze strony stawów i kończyn oraz ustąpienia objawów bólowych polineuropatii. Zdecydowano o kontynuacji leczenia wenlafaksyną, remisja utrzymuje się od 5 miesięcy.

Komentarz

Chociaż na modelach zwierzęcych i w wielu badaniach klinicznych stwierdzano skuteczność przeciwbólową wenlafaksyny (Belinskaia *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019) w niektórych rodzajach neuropatii, innych rodzajach bólu, np.

bólach migrenowych, bólach w trakcie chemioterapii czy zespołach bólowych po mastektomii, to lek ten nie jest dotąd zarejestrowany w żadnym z tych wskazań i jego podawanie w tego rodzaju przypadkach za każdym razem stanowi zastosowanie *off-label*.

Wskazania rejestracyjne wenlafaksyny obejmują leczenie depresji i zapobieganie jej nawrotom oraz leczenie zaburzeń lękowych o charakterze fobii społecznej. W opisanym przypadku zastosowanie leku jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi (depresja), wybór leku podyktowany został zaś rodzajem i nasileniem dolegliwości bólowych oraz nieskutecznością leków z grupy SSRI, co wskazywało na potrzebę zastosowania leku o innym mechanizmie działania. Liczne badania naukowe wskazują na skuteczność wenlafaksyny w towarzyszących depresji zespołach bólowych o różnej etiologii, co znajduje odzwierciedlenie w obserwacjach z praktyki klinicznej.

PODSUMOWANIE

Poprawa w zakresie nastroju i napędu bez pełnego ustąpienia wszystkich dolegliwości nie spowoduje powrotu pacjenta do funkcjonowania przedchorobowego, celem leczenia chorego z depresją i towarzyszącym zespołem bólowym powinno zatem być dobranie terapii wpływającej na wszystkie elementy obrazu chorobowego. Utrzymywanie leczenia cechującego się częściową skutecznością prowadzi do przewlekłego utrzymywania się dolegliwości bólowych i rezydualnych objawów depresji. Liczne badania naukowe i codzienna praktyka kliniczna potwierdzają, że leki z grupy SNRI stanowią bezpieczniejszą i cechującą się porównywalną skutecznością w zakresie zwalczania bólu alternatywę dla TLPD.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA et al.: Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord* 2011; 130: 106–112.

Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A: Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review. *Pain Med* 2017; 18: 1999–2012.

American Diabetes Association: 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S135–S151.

Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A et al.: 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2019; 8: 1–95.

Barkin RL, Fawcett J: The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Ther* 2000; 7: 31–47.

Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI et al.: Psychotropic drugs for the management of chronic pain and itch. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019; 12: 99.

Bradley RH, Barkin RL, Jerome J et al.: Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* 2003; 10: 318–323.

Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C et al.: Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707–1716.

Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al.: Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 44–48.

Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al.: Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006533.

Demyttenaere K, Reed C, Quail D et al.: Presence and predictors of pain in depression: results from the FINDER study. *J Affect Disord* 2010; 125: 53–60.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Bril V, Breiner A, Perkins BA et al.: Neuropathy. *Can J Diabetes* 2018; 42 Suppl 1: S217–S221.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al.: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.

Entsuaeh AR, Gao B: Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: Comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. *CNS Spectr* 2002; 7: 882–888.

Fava M, Alpert JE, Carmin CN et al.: Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med* 2004; 34: 1299–1308.

Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S et al.: Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82: 787–793.

Fishbain D: Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32: 305–316.

Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M et al.: Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD011091.

Gálvez R, Caballero J, Atero M et al.: [Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. A series of 50 cases]. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32: 92–97.

Gattner K: Wpływ escitalopramu, nortryptyliny i wenlafaksyny na objawy bólowe w depresji. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2014.

Grothe DR, Scheckner B, Albano D: Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 621–629.

Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH et al.: Pain in depression: STAR*D study findings. *J Psychosom Res* 2007; 63: 113–122.

Institute for Clinical Systems Improvement: Health Care Guideline: Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management Care for Adults. September 2019.

Jha PK, Mazumdar B, Bhatt JD: Analgesic activity of venlafaxine and its interactions with tramadol, celecoxib and amlodipine in mice. *Indian J Pharmacol* 2006; 38: 181–184.

Katon W, Sullivan M, Walker E: Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med* 2001; 134: 917–925.

Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E: Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 699.

Kroenke K, Wu J, Bair MJ et al.: Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *J Pain* 2011; 12: 964–973.

Kunz NR, Goli V, Entsuaeh R et al.: Diabetic neuropathic pain management with venlafaxine extended release. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (Suppl 3): 389.

Lee P, Zhang M, Hong JP et al.: Frequency of painful physical symptoms with major depressive disorder in Asia: relationship with disease severity and quality of life. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 83–91.

- Leuchter AF, Husain MM, Cook IA et al.: Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2010; 40: 239–251.
- Li D, Lee JH, Choi CW et al.: The analgesic effect of venlafaxine and its mechanism on oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1652.
- Max MB, Lynch SA, Muir J et al.: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250–1256.
- National Institute for Health and Care Excellence: Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline. Published: 20 November 2013. Last updated: 22 September 2020.
- Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR et al.; STAR*D investigators: Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1002–1011.
- Ohayon MM, Schatzberg AF: Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
- Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK et al.: A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 22–34.
- Perahia DGS, Quail D, Desai D et al.: Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 512–518.
- Razavian N, Baziyar M, Moradian N et al.: Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19: 192–198.
- Rej S, Dew MA, Karp JF: Treating concurrent chronic low back pain and depression with low-dose venlafaxine: an initial identification of “easy-to-use” clinical predictors of early response. *Pain Med* 2014; 15: 1154–1162.
- Riediger C, Schuster T, Barlinn K et al.: Adverse effects of antidepressants for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2017; 8: 307.
- Romera I, Pérez V, Menchón JM et al.: Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: a double-blind randomized study. *J Affect Disord* 2012; 143: 47–55.
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al.: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697–706.
- Sayar K, Aksu G, Ak I et al.: Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561–1565.
- Schreiber S, Backer MM, Pick CG: The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273: 85–88.
- Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M et al.: An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 1329–1335.
- Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 88: 389–400.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al.: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284–1289.
- Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ: Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *Am Fam Physician* 2016; 94: 227–234.
- Songer DA, Schulte H: Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737.
- Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD et al.: Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28: 2540–2545.
- Sumpton JE, Moulin DE: Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 557–559.
- Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C: Efficacy of venlafaxine in neuropathic pain: a narrative review of optimized treatment. *Clin Ther* 2017; 39: 1104–1122.
- Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM et al.: Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017; 88: 1958–1967.
- Watson CPN, Gilron I, Sawynok J: A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2010; 15: 147–157.
- Zhuo M, Gebhart GF: Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res* 1991; 550: 35–48.