

# Léčba depresivních poruch u bolestivých stavů

**MUDr. Martin Hýža**

Psychiatrické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Katedra neurologie a psychiatrie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Komorbidity depresivní poruchy a chronické bolesti je v praxi velmi častou. Je spojena s horší prognózou a závažnějšími symptomy obou poruch. Základem je rozpoznání přítomné depresivní poruchy, která se často manifestuje pouze tělesnými symptomy. Společné neurobiologické mechanismy objasňují účinek antidepresiv i psychoterapie v léčbě bolesti. Pro analgetický efekt je potřeba jak noradrenergní, tak serotonergní působení, což splňují starší tricyklická antidepresiva i novější duální antidepresiva SNRI.

**Klíčová slova:** depresivní porucha, bolest, antidepresiva, psychoterapie.

## Treatment of depressive disorders in pain syndromes

Comorbidity of depressive disorder and chronic pain is very common in clinical practice. It is connected to worse prognosis and more severe symptoms of both of them. A recognition of depressive disorder is the most important as it is often manifested with somatic symptoms only. Common neurobiological mechanisms clarify the effectivity of antidepressants and psychotherapy in treatment of pain. Both noradrenergic and serotonergic effect is needed for analgesic effect, so the older tricyclic antidepressants and newer dual antidepressants SNRI are used.

**Key words:** depressive disorder, pain, antidepressants, psychotherapy.

## Úvod

Deprese a bolest jsou poruchami s častým výskytem v populaci, dosahující celoživotní prevalence v desítkách procent; obě mají tendenci chronifikovat či relabovat a v důsledku toho jsou příčinou astronomických nákladů na zdravotní péči. Deprese se podílí 4,4 % na všech DALYs celosvětově (Kessler et al., 2010) a chronická bolest stojí ročně přes 600 miliard dolarů v USA (Institute of Medicine, 2011). Oba patologické stavy navíc sdílí množství charakteristik, a to nejen ve smyslu tradičního vysvětlování depresivní poruchy jako „bolesti duše“, ale i řady společných neurobiologických mechanismů. Deprese a bolest se často vyskytují společně a v tom případě vzájemně zhoršují svůj průběh.

Prevalence bolesti u depresivních pacientů je okolo 65 % (Bair et al., 2003) a depresivní příznaky predikují výskyt různých bolestivých stavů, např. bolestí dolní části zad, bolestí krku

a ramene a muskuloskeletálních symptomů (Leino et Magni, 1993). Prevalence deprese u pacientů s bolestí je 30–60 % (Bair et al., 2003). Pacienti s depresí uvádí vyšší míru bolesti, mají horší prognózu a výraznější funkční postižení (Börsbo, Peolsson et Gerdle, 2009). U obou stavů se setkáváme s pokleslou náladou, agitovaností, katastrofickým myšlením, anhedonií, poruchami spánku, kognitivními deficity a suicidálními ideacemi (Simons, Elman et Borsook, 2014).

Nabízí se tedy otázka, jestli deprese bolesti předchází nebo je jejím následkem. Deprese vede ke změnám (neurobiologickým, kognitivním, behaviorálním), které způsobují zvýšenou vulnerabilitu vůči bolesti v budoucnu. Deprese ale bývá i následkem bolesti v důsledku psychosociálních faktorů, omezení aktivit způsobujících potěšení a utrpení spojeného s bolestí samotnou. Vztah je tedy oboustranně komplikující.

## Příčiny deprese

U somaticky nemocných může vzniknout depresivní porucha z několika příčin (Slovácková, 2015):

- Komorbidity somatického onemocnění a primární depresivní poruchy. Jedná se o dg. depresivní epizody, případně trvalé poruchy nálady. Bolestivý syndrom může být spouštěčem poruchy nebo jejího relapsu. Typickým rysem endogenní deprese je tzv. somatický syndrom, zahrnující insomnii ranního typu, váhový úbytek a pokles chuti k jídlu, ztrátu libida, ztrátu potěšení z aktivit. Deprese bývá těžší ráno, psychomotorické tempo je změněné a emotivita oploštělá.
- Symptomatická deprese. Typicky po mozkové příhodě, při hypotyreóze nebo epilepsii. Patoplastický vliv somatického onemocnění způsobí depresivní syndrom. Diagnostikuje se jako „organická afektivní porucha“.

- latrogenní deprese vyvolaná léčbou somatického onemocnění. Množství léků může vyvolat depresivní syndrom: glukokortikoidy, H<sub>2</sub>-blokátory, ACE inhibitory, blokátory Ca kanálů, chemoterapeutika, interferony a další.
- Adaptační porucha. Deprese vzniká jako reakce na stres, bolest, psychologické a sociální důsledky onemocnění.

Výše uvedené členění má význam jak pro správnou diagnostiku, tak i plánování léčebných intervencí.

Pacienti jsou obecně zaměřeni primárně na somatické potíže. I proto zůstává velké procento depresivních poruch nediagnostikováno a neléčeno, literatura uvádí celé 2/3 pacientů v primární péči (Coyne, Schwenk et Fechner-Bates, 1995). Stejně tak lékaři jsou mnohem lépe trénovaní v rozpoznávání a léčení somatických příznaků než diskretních známek deprese. U depresivních stavů pacienti rádi akcentují kromě příznaků somatického syndromu také gastrointestinální potíže a různé typy často nespecifických bolestí.

## Bolestivé stavy

Bolest je jedním z nejčastějších důvodů, proč pacient vyhledá lékaře. Bolest je potřeba vnímat v širším kontextu, neboť zahrnuje více úrovní. Podle Vymětala (2003) má bolest tři vzájemně propojené roviny:

- smyslovou – popisuje lokalizaci, intenzitu a kvalitu
- emocionální – tato je často nejvýraznější, je odrazem naléhavosti utrpení, často zahrnuje vysokou míru úzkosti
- kognitivní – hodnotící, která se vztahuje k předchozí zkušenosti a je závislá na sociálním zázemí pacienta

Je nutno zdůraznit, že bolest je především subjektivní prožitek. Proměnné, ovlivňující hodnocení bolesti (nejčastěji na vizuální škále – VAS), se vztahují nejvíce k emocionální složce – o tom blíže v další části článku.

Akutní bolest je pozitivním, konstruktivním signálem a je provázena okamžitou vegetativní reakcí. Slouží k odvrácení aktuálního nebo hrozícího poškození mimo-nervových tkání. Podle mezinárodní definice (IASP) je bolest „nepříjemný smyslový a pocitový zážitek spojený s aktuálním poškozením tkání nebo popsitelný tímto poškozením“. Právě druhá část definice odkazuje

k existenci chronického typu bolesti, který má trvat nejméně 3–6 měsíců a někdy se považuje za nemoc sui generis. Chronická bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem dlouhotrvajícího utrpení. Při chronické bolesti nocicepce ustupuje do pozadí a významu nabývají aspekty afektivní a hodnotící (Praško, 2007).

Podle psychoanalytických teorií je bolest obranou proti nevědomým konfliktům. Emocionální bolest je přenesena do tělesné roviny, kde je snesitelnější. Při nezpracovaných pocitech viny může být prostředkem očištění či pokání, může tlumit pocity prázdnoty nebo ztráty. Behaviorální model zdůrazňuje vliv posilování (a chronifikace) patologického chování vlivem prostředí (sekundární zisky), případně procesem učení z okolí. Kognitivní teorie sledují proměnné, jako je přisuzování významu, očekávání, přesvědčení, pozornost věnovaná bolestivým stimulům, schopnost řešení problémů a další. Psychofyziologické přístupy popsaly prolongovanou stimulaci sympatického systému při bolestivých stavech včetně svalových kontrakcí, které přispívají k udržování bolesti a jsou podstatou úspěchu relaxačních technik a biofeedbacku (Innes, 2005).

V případech diagnostické jednotky F45.4 Perzistující somatoformní bolestivá porucha je hlavním příznakem těžká, přetrvávající bolest bez zřejmého vysvětlení organickou poruchou, kde předpokládáme souvislost s vnitřním konfliktem či traumatem. Bolest provázející depresivní poruchy sem nepatří; přesto byl prokázán vliv antidepresiv na snížení intenzity bolesti (Fishbain et al., 1998).

## Neurobiologické perspektivy

Zpracování bolesti i nálada jsou regulovány stejnými neurotransmitery: serotoninem, noradrenalinem, glutamátem a GABA. Serotonin a noradrenalin zprostředkují inhibici bolesti svým účinkem na descendентní dráhy bolesti v CNS (Goesling, Clauw et Hassett, 2013).

Nociceptivní vlákna přenášejí bolestivé signály z periferie skrze zadní míšní rohy do talamických jader a odtud do somatosenzorického kortexu. Kromě toho spinobulbární dráhy vedou informací do hypotalamu a amygdaly a další dráhy končí v přední cingulární kůře a v insule, kde se vytváří afektivní náboj provázející bolest. Klíčovou strukturou v systému modulace bolesti je periaquedukální šed' (PAG) středního

mozku. PAG přenáší signál z limbických struktur předního a středního mozku do mozkového kmene. Přijímá vlákna z amygdaly, hypotalamu a frontálního kortexu; ta mají vliv na signály pokračující do pontu a míchy – do serotonergních nuclei raphe a noradrenergického locus coeruleus (Hirakawa, Tershner et Fields, 1999). Obě struktury pak ovlivňují přenos signálu v zadních míšních rozích.

Smyslem tohoto systému je normálně tlumení bolestivého podnětu, aby pozornost mohla být věnována důležitějším podnětům zvenčí (Okada, Murase et Kawakita, 1999). Pokud ale dojde k depleci serotoninu a noradrenalinu, jako nastává u depresivní poruchy, systém ztratí svou modulatorní funkci, takže podřadné signály z těla jsou zvýrazněny a vyžadují si více pozornosti i emočního doprovodu. Tím je vysvětleno, proč pacienti s depresí popisují množství bolestivých symptomů a proč jsou jejich bolesti často spojeny se zvýšenou pozorností a negativním emočním doprovodem (Bair et al., 2003).

Oblasti, které jsou zapojeny při vzniku emocí (mediální prefrontální kůra, insula, přední temporální kortex, hypotalamus, amygdala) vysílají množství projekcí do kmenových struktur zapojených v modulaci bolesti (PAG a ncl. raphe) (Fields, 2000). Deprese, která je spojena s negativním očekáváním, zvýrazňuje bolestivé signály mimo jiné i pomocí deplece serotoninu a noradrenalinu. Stejně tak působí skrze descendентní systém psychologické mechanismy: očekávání, rozptýlení či odvedení pozornosti, negativní či pozitivní afekt (Bair et al., 2003).

## Přístup k pacientovi s depresivním syndromem a bolestí

### Diagnostika

Rozpoznání anebo jen podezření na přítomnost depresivní poruchy může být těžkým úkolem. Více než 50 % pacientů s depresí uvádí pouze tělesné potíže a z nich nejméně 60 % je spojeno s bolestí (Bair et al., 2003). Pokud však byli pacienti v primární péči, stěžující si na bolesti, podrobeni škálování na depresivní příznaky, bylo odhaleno 60 % dříve nedetekovaných depresivních stavů (Katon, 1984).

Často je nutné se více zaměřit na psychologické a behaviorální příznaky deprese, jako je smutná nálada, úzkost, nízké sebevědomí,

zhoršená koncentrace, ztráta zájmů, radosti, bezmoc, beznaděj, pocity zbytečnosti a viny, sociální stažení a sebevražedné myšlenky (Slováčková, 2015). Lze použít jednoduché sebehodnotící škály jako např. Beckův dotazník nebo Zungovu škálu deprese. Zvláště důležitý je screening depresivních příznaků u pacientů s nevysvětlitelnou bolestí nebo exacerbací stabilizovaného bolestivého stavu.

## Farmakoterapie

Farmakoterapie je nutná v léčbě středně těžkých a těžkých forem onemocnění. Při léčbě těžkých depresivních epizod s psychotickými příznaky léčíme kombinací antidepresiv (AD) s antipsychotiky nebo ECT (Herman, Černý et Praško, 2007). Z hlediska uvedeného rozdělení depresivních poruch je logické použití antidepresiv u komorbidní, endogenní poruchy a u těch indukovaných stavů, kde se nedaří ovlivnit příčinu poruchy nálady. Terapeutický účinek AD nastupuje nejčastěji v průběhu 3–6 týdnů po zahájení léčby. Pokud po čtyřech týdnech není patrná terapeutická odpověď, další zlepšení již podle některých údajů nelze očekávat. Kombinace s benzodiazepiny rychle sníží úzkost a používáme je k překlenutí doby do nástupu účinku AD. Po úspěšné akutní fázi léčby následuje pokračovací fáze, tj. dlouhodobé profylaktické podávání původně účinného AD ve stejné dávce. Délka by měla překlenout dobu mezi dvěma epizodami, po třech epizodách podáváme pět let, po více epizodách již celoživotně (Herman, Černý et Praško, 2007).

V následujícím výčtu se budeme věnovat analgetickému potenciálu některých antidepresivních látek.

V současnosti jsou nejčastěji užívána antidepresiva ze skupiny SSRI z důvodu jejich dobré tolerance a bezpečnosti při předávkování. V léčbě bolestivých stavů mají ale obecně malou účinnost. Ve studiích fluoxetin prokázal efekt v léčbě bolesti dolní části zad a s hyperextenzí spojené cervikální bolesti. Citalopram měl střední analgetické působení u pacientů s bolestí bez ohledu na změny depresivního skóru. Fluvoxamin zlepšoval centrální bolest po mozkové příhodě bez ohledu na depresivní příznaky a měl také účinek v neuropatické komponentě bolesti. Sertralin byl účinný u mužů s chronickou pánevní bolestí (Zis et al., 2017).

Jen málo údajů je také o analgetickém působení u mirtazapinu, bupropionu a trazodonu.

Poslední jmenovaný byl účinný v léčbě fibromyalgie a u nádorové bolesti (Zis et al., 2017).

Nejčastěji užívanými AD látkami používanými tradičně v léčbě chronické bolesti jsou tricyklická antidepresiva (TCA). Nejvíce zkušeností je s amitriptylinem, nortriptylinem (metabolit amitriptylinu) a klomipraminem. Snižují vnímání bolesti, jsou užívána při různých typech bolesti včetně nádorové, orofaciální, centrální i periferní neuropatické bolesti a při fibromyalgii (Zis et al., 2017). V léčbě centrální bolesti byl klomipramin signifikantně účinnější než nortriptylin (Panerai et al., 1990). Desipramin, amitriptylin i fluoxetin jsou účinné v léčbě postherpetické neuralgie (Rowbotham et al., 2005). Imipramin prokázal efektivitu v léčbě ne-nádorové bolesti, zvláště bolesti v důsledku diabetu. Desipramin působí úlevu při postherpetické neuralgii, bolesti hlavy a diabetu. Doxepin působí na chronickou bolest a nortriptylin byl účinný při bolesti spojené s chemoterapií a orofaciální bolestí (Mika et al., 2013). TCA se ukázala zvláště účinnými, pokud byla neuropatická bolest provázena pálením, trnutím a brněním (Praško, 2007).

Známy je analgetický účinek duloxetinu, který je v ČR schválen jen pro léčbu neuropatické bolesti, ale v USA se používá i pro léčbu depresivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy (FDA, 2010). Analgetický účinek duloxetinu je prokázán i pro chronickou muskuloskeletální bolest (Smith, Smith et Smith, 2012). Ze skupiny SNRI je dále k dispozici venlafaxin, zejména pro léčbu neuropatické bolesti. Z klinické zkušenosti vyplývá, že pro analgetický účinek je potřebné jak serotoninergní, tak noradrenergní působení. Noradrenalin se zdá být nezbytný, ale serotonin může mít modulační efekt. V animálních modelech se ukázala 100% účinnost duálních, 89% účinnost noradrenergních a jen 14% účinnost čistě serotonergních antidepresiv (Fishbain et al., 2000). Duloxetin a venlafaxin mají 10–30× vyšší selektivitu vůči serotoninu oproti noradrenalinu, přičemž u venlafaxinu poměr závisí na dávce. Vyrovnanou inhibici reuptake obou monoaminů působí milnacipran. Je považován za možnou léčbu druhé linie u pacientů s fibromyalgií (Mika et al., 2013).

Zatím posledním antidepresivem uvedeným na trh je vortioxetin. Toto čistě serotonergní AD je díky aktivitě na 5-HT7 subtypu receptorů účinné v působení na kognitivní dysfunkci u deprese (Mohr, Melicher et Knytl, 2016) a v animálním

modelu byl stejně účinný jako venlafaxin v modelu neuropatické bolesti (Zuena et al., 2018).

Antidepresiva obecně snižují intenzitu bolesti bez závislosti na zlepšení depresivních příznaků. Pomáhají snížit spotřebu analgetik. U TCA obvykle stačí k potlačení bolesti nižší dávky, než jaké používáme v léčbě deprese. Také nástup účinku bývá rychlejší, objevuje se už po jednom týdnu. Na rozdíl od klasických analgetik je efekt AD na neuropatickou bolest pozorován i po delší době léčby (Sindrup et al., 2005), což ukazuje na možnost zapojení neuronální plasticity.

## Psychoterapie

Bludný kruh chronické bolesti a deprese zahrnuje trvající interakce mezi myšlením, chováním, somatickou reakcí (bolestivý vjem) a emocemi. Oproti akutní bolesti, kde je vyhybavé chování žádoucí, zde inaktivita často přetrvává a vede ke ztrátě mobility, svalové síly a snížení prahu bolesti, následně k dalšímu vyhýbání a riziku chronicity.

Biopsychosociální model bolesti zahrnuje nejen biologické proměnné, ale i psychosociální faktory z několika oblastí: osobnostní, afektivní, kognitivně-behaviorální, psychosociální a environmentální. Souhrnně mají velký vliv na subjektivní vnímání, efekt léčby a udržování bolestivého stavu. Pacient, který je za bolestivé chování odměňován, má horší prognózu, než ten, jehož bolestivé chování je odmítáno (behaviorální faktor). Emočně nestabilní pacienti pociťují bolest intenzivněji (osobnostní faktor). Chronická bolest je ovlivněna ekonomickým statusem a vzděláním (sociální faktory) (Raudenská, 2012). Je dokonce prokázán vliv samotné existence pracovních náhrad: závažnost bolesti, disability, psychických obtíží a délka trvání pracovní neschopnosti byly významně vyšší ve skupině pobírající nějakou formu náhrady škody oproti skupině bez tohoto nároku (Greenough et Fraser, 1989).

Jak kognitivní tak i emocionální komponenta bolesti jsou tak možnými cíli psychoterapeutické intervence. Přehodnocení negativních zkušeností s bolestí může vést k redukci vnímání bolesti. Studie prokázaly, že aktivace mozkových center je více závislá na míře očekávání bolesti než na reálné intenzitě bolestivého podnětu. To znamená, že pozitivní očekávání snižuje míru vnímání bolesti (Torta et Munari, 2010). Nové formulování významu události a její nová inter-

pretace jsou hlavními cíli psychoterapeutické intervence.

Kognitivně-behaviorální terapie prokázala klinický účinek jak v léčbě deprese, tak chronické bolesti (Glombiewski, Hartwich-Tersek et Rief, 2010). Pro oba stavy jsou používány podobné techniky, které zahrnují nácvik aktivit, posílení

adaptivních reakcí, přerámování kognitivních vzorců, nácvik copingových strategií a relaxační techniky (Williams, Eccleston et Morley, 2012).

## Závěr

Komorbidita depresivní poruchy a chronické bolesti je v praxi velmi častou a klade zvláštní náro-

ky na personál, protože zatímco emoční doprovod, úzkost a naléhavost při této kombinaci narůstají, terapeutická úspěšnost klesá a prognóza se zhoršuje. Diagnostika i terapie zahrnují některé specifické postupy. Analgetická účinnost je prokázána u specifických skupin antidepresiv a podceněnou oblastí je zejména využití psychoterapie (KBT).

## LITERATURA

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(20): 2433–2445.
2. Börsbo B, Peolsson M, Gerdle B. The Complex Interplay between Pain Intensity, Depression, Anxiety and Catastrophising with Respect to Quality of Life and Disability. *Disability and Rehabilitation* 2009; 31(19): 1605–1613.
3. Coyne JC, Schwenk TL, Fechner-Bates S. Nondetection of Depression by Primary Care Physicians Reconsidered. *General Hospital Psychiatry* 1995; 17(1): 3–12.
4. Drug Approval Package: Cymbalta (Duloxetine Hydrochloride). Dostupný na [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021427\\_s000\\_Cymbalta.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021427_s000_Cymbalta.cfm).
5. Fields HL. Pain Modulation: Expectation, Opioid Analgesia and Virtual Pain. *Progress in Brain Research* 2000; 122: 245–253.
6. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do Antidepressants Have an Analgesic Effect in Psychogenic Pain and Somatoform Pain Disorder? A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60(4): 503–509.
7. Fishbain DAR, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Evidence-Based Data from Animal and Human Experimental Studies on Pain Relief with Antidepressants: A Structured Review. *Pain Medicine* 2000; 1(4): 310–316.
8. Glombiewski JA, Hartwich-Tersek J, Rief W. Two Psychological Interventions Are Effective in Severely Disabled, Chronic Back Pain Patients: A Randomised Controlled Trial. *International Journal of Behavioral Medicine* 2010; 17(2): 97–107.
9. Goesling J, Clauw DJ, Hassett AL. Pain and Depression: An Integrative Review of Neurobiological and Psychological Factors. *Current Psychiatry Reports* 2013; 15(12): 421.
10. Greenough CG, Fraser RD. The effects of compensation on recovery from low-back pain injury. *Spine* 1989; 14(9): 947–955.
11. Herman E, Černý M, Praško J. Poruchy nálady. In: Herman E, Praško J, Seifertová D. *Konziliární psychiatrie*. Praha: Medical Tribune 2007: 624.
12. Hirakawa N, Tershner SA, Fields HL. Highly Delta Selective Antagonists in the RVM Attenuate the Antinociceptive Effect of PAG DAMGO. *Neuroreport* 1999; 10(15): 3125–3129.
13. Innes SL. Psychosocial factors and their role in chronic pain: A brief review of development and current status. *Chiropr Osteopat*. 2005; 13: 6.
14. Institute of Medicine: Relieving Pain in America, A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Dostupný na [https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/IOM\\_Pain\\_Report\\_508C.pdf](https://iprcc.nih.gov/sites/default/files/IOM_Pain_Report_508C.pdf).
15. Katon W. Depression: Relationship to Somatization and Chronic Medical Illness. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1984; 45(3 Pt 2): 4–12.
16. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age Differences in Major Depression: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological Medicine* 2010; 40(2): 225–237.
17. Leino P, Magni G. Depressive and Distress Symptoms as Predictors of Low Back Pain, Neck-Shoulder Pain, and Other Musculoskeletal Morbidity: A 10-Year Follow-up of Metal Industry Employees. *Pain* 1993; 53 (1): 89–94.
18. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and Immunological Basis of Action of Antidepressants in Chronic Pain – Clinical and Experimental Studies. *Pharmacological Reports* 2013; PR 65(6): 1611–21.
19. Mohr P, Melicher T, Knytl P. Vortioxetin: přehled nového antidepresiva. *Psychiatrie pro praxi* 2016; 17 (1): 31–34.
20. Okada, K, Murase K, Kawakita K. Effects of Electrical Stimulation of Thalamic Nucleus Submedialis and Periaqueductal Gray on the Visceral Nociceptive Responses of Spinal Dorsal Horn Neurons in the Rat. *Brain Research* 1999; 834(1–2): 112–21.
21. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A Randomized, within-Patient, Cross-over, Placebo-Controlled Trial on the Efficacy and Tolerability of the Tricyclic Antidepressants Chlorimipramine and Nortriptyline in Central Pain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990; 82(1): 34–38.
22. Praško J. Diagnostika a léčba psychických poruch při chronické bolesti. In: Herman E, Praško J, Seifertová D. *Konziliární psychiatrie*. Praha: Medical Tribune 2007: 624 s.
23. Raudenská J. Biopsychosociální model chronické ne-nádorové bolesti. *Paliat. med. liec. bolest.*, 2012, 5(1): 27–29.
24. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment Response in Antidepressant-Naïve Postherpetic Neuralgia Patients: Double-Blind, Randomized Trial. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 2005; 6(11): 741–46.
25. Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological Processing in Chronic Pain: A Neural Systems Approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 39 : 61–78.
26. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005; 96(6): 399–409.
27. Slováčková B. Psychiatrická problematika u somaticky nemocných. In: *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Karolinum 2015: 648 s.
28. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Duloxetine in the Management of Chronic Musculoskeletal Pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012; 8: 267–277.
29. Torta RG, Munari J. Symptom Cluster: Depression and Pain. *Surgical Oncology* 2010; 19(3): 155–159.
30. Vymětal J. Lékařská psychologie. Praha: Portál 2003: 400.
31. Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological Therapies for the Management of Chronic Pain (Excluding Headache) in Adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 11: CD007407.
32. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and Chronic Pain in the Elderly: Links and Management Challenges. *Clinical Interventions in Aging* 2017; 12: 709–720.
33. Zuena AR, Maftai D, Alemà GS, Dal Moro F, Lattanzi R, Casolini P, Nicoletti F. Multimodal Antidepressant Vortioxetine Causes Analgesia in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *Molecular Pain* 2018; 14: 1744806918808987.