

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Stress, φλεγμονή και χρόνιος πόνος στις κλινικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (rheumatoid arthritis, RA) εμφανίζει και συνοδές ψυχικές διαταραχές, με συχνότερες τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τη διαταραχή γενικευμένου άγχους, ενώ ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν τη RA και με αυξημένα ποσοστά αυτοκτονικότητας, με συνεκδηλούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα την αύπνια και την ευκοποσία. Εμφανίζεται, όμως, αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη σχιζοφρένεια και στη RA, καθώς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εκδήλωση της μιας δείχνουν να είναι προστατευτικοί απέναντι στην εκδήλωση της άλλης. Οι βασικές αιτίες των ψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες συχνά συνοδεύουν την εκδήλωση της RA αποδίδονται τόσο στην άμεση προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από τις φλεγμονώδεις διεργασίες της νόσου ή και από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της (οι οποίοι μπορεί να έχουν αμφίσημα, από ψυχιατρικής σκοπιάς, αποτελέσματα), όσο και στις υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις της RA, με δεδομένη τη δυσμενή της επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παράλληλα, οι προκαλούμενες ψυχολογικές αντιδράσεις εξ αιτίας του πόνου που προκαλεί η RA, του γενικότερου φορτίου των σωματικών της συμπτωμάτων και της αλλαγής στη σωματοεικόνα των πασχόντων, επιβάλλουν τη συνεκτίμηση των εγγενών ανοσολογικών και μοριακών αποκρίσεων στη φλεγμονή και στη διερεύνηση μιας πιθανόν κοινής αιτιοπαθογένειας της ψυχιατρικής και της ρευματικής νοσηρότητας. Η κατάλληλη ψυχιατρική παρέμβαση μπορεί όχι μόνο να ανακουφίσει τον ψυχικό και τον σωματικό πόνο των πασχόντων αλλά και να τροποποιήσει ριζικά, προς το καλύτερο, την εξέλιξη της ίδιας της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (rheumatoid arthritis, RA) είναι μια αυτοάνοση, χρόνια, φλεγμονώδης συστηματική νόσος, που εμφανίζει συχνά και εξωαρθρικές εκδηλώσεις.¹ Προσβάλλει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού,² με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (3:1) στις γυναίκες, κυρίως ηλικίας 30–50 ετών, ενώ στους άνδρες είναι συχνότερη στις ηλικίες των 50–60 ετών.³ Η επιδείνωση της ποιότητας ζωής (quality of life, QoL) των ασθενών γίνεται ακόμη εντονότερη μετά την ηλικία των 65 ετών,⁴ ενώ οι ασθενείς με RA έχουν μειωμένους δείκτες της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (health related quality of life, HRQoL), σε σύγκριση με πάσχοντες από άλλες σωματικές ασθένειες.⁵

2. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Σημαντικό ποσοστό ασθενών με RA εμφανίζει και συνοδές ψυχικές διαταραχές, με συχνότερες τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (major depressive disorder, MDD) και τη διαταραχή γενικευμένου άγχους (generalized anxiety disorder, GAD), ενώ ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν τη RA και με αυξημένα ποσοστά αυτοκτονικότητας, την ίδια στιγμή που συνεκδηλούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα αποτελούν η αύπνια και η ευκοποσία.⁴ Η συχνότητα της κατάθλιψης, της αγχώδους διαταραχής και της διπολικής διαταραχής είναι αυξημένη σε ασθενείς με RA, σε σύγκριση με σταθμισμένα δείγματα του γενικού πληθυσμού.⁶ Ωστόσο,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(2):182–189
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(2):182–189

Χ.Χ. Λιάπης

Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων
Ατόμων, Αθήνα
Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας
Υγείας, Αθήνα
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα

Stress, inflammation and chronic
pain in clinical and therapeutic
approach of rheumatoid arthritis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κατάθλιψη
Πόνος
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Stress
Φλεγμονή

Υποβλήθηκε 30.1.2023
Εγκρίθηκε 8.4.2023

εμφανίζεται αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη σχιζοφρένεια και στη RA,⁷⁻⁹ καθώς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εκδήλωση της μιας νόσου φαίνεται να είναι προστατευτικοί απέναντι στην εκδήλωση της άλλης,⁴ γεγονός που έχει επιχειρηθεί να συνδεθεί αιτιολογικά με αυξημένα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως ο διαλυτός υποδοχέας IL-2,^{7,10} και με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην κυκλοφορία, όπως η IL-6.^{7,11} Είναι μάλιστα αξιοσημείωτο το γεγονός ότι υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1¹⁰ (μιας αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης, η οποία θα μπορούσε να δρα προστατευτικά απέναντι στη RA¹²) ανευρίσκονται επίσης σε άτομα με σχιζοφρένεια.⁷ Σε μια άλλη, όμως, μελέτη η συχνότητα της σχιζοφρένειας δεν φάνηκε να διαφέρει μεταξύ ομάδων ασθενών με ή χωρίς RA (IRR 0,96 [95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,61–1,50]).⁶ Η κατάθλιψη συνιστά την πιο συχνή, σχετιζόμενη με τη RA, κατάσταση συννοσηρότητας, με τον επιπολασμό της στους πάσχοντες από τη ρευματική νόσο να ποικίλλει από 14–48%¹³ ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο και το εφαρμοζόμενο διαγνωστικό κατώφλι.^{14,15}

Τα ευρήματα αυτά πρέπει να εξεταστούν και υπό το πρίσμα βιβλιογραφικών δεδομένων, τα οποία υποστηρίζουν ότι φλεγμονώδεις διεργασίες ακόμη και αγγειακής φύσης υπόκεινται τόσο της νευρο-φλεγμονής –που εμπλέκεται ανατομολειτουργικά στη νευροχημική παθογένεση της κατάθλιψης– όσο και των αθροισματικών αλλοιώσεων.¹⁶

Μετά από ενδεχόμενη διάγνωση των επονομαζόμενων ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων φλεγμονωδών παθήσεων (immune-mediated inflammatory diseases, IMID), όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η πολλαπλή σκλήρυνση και η RA, έχει προσδιοριστεί ότι στον γενικό πληθυσμό είναι ιδιαίτερα αυξημένη η συχνότητα ανίχνευσης και ψυχιατρικής συννοσηρότητας,^{17,18} η οποία προσδιορίζεται επίσης αυξημένη ακόμη και 5 έτη πριν από τη διάγνωση της φλεγμονώδους αυτοάνοσης διαταραχής.¹⁹

Παρά τη συχνή συννοσηρότητα της κατάθλιψης με τη RA, η πρώτη εξακολουθεί να υποδιαγιγνώσκεται σε αρκετούς ρευματοπαθείς ασθενείς, γεγονός που εγκυμονεί δραματικές συνέπειες, καθώς υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η κατάθλιψη έχει έντονα επιβλαβή αντίκτυπο¹⁴ σε όλα τα πεδία της RA, όπως την ενεργότητα της νόσου, την εκδήλωση επιπλοκών, το επίπεδο του πόνου, την πιθανότητα ύφεσης, την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα.¹³ Συνεπώς, η βέλτιστη φροντίδα των ασθενών με RA θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διαγνωστική εντόπιση και τη θεραπευτική διαχείριση της κατάθλιψης,¹⁴ στο πλαίσιο του βιο-ψυχο-κοινωνικού μοντέλου.²⁰

3. Η ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΣΧΕΣΗ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΓΧΩΔΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

3.1. Αλληλεπίδραση νευροβιολογικών και ανοσολογικών αποκρίσεων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι ψυχιατρικές συννοσηρότητες στη RA αλληλεπιδρούν με τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες της νόσου, στις οποίες περιλαμβάνονται η απορρύθμιση των φλεγμονωδών απαντήσεων, οι παρατεταμένες δυσκολίες σχετικά με τον πόνο και την κόπωση και η ανάδυση νοητικών και συμπεριφορικών αποκρίσεων, οι οποίες ενδέχεται να επιδεινώσουν τις σχετιζόμενες με τη RA σωματικές και ψυχολογικές δυσκολίες.⁷ Αυτό είναι πολύ πιθανόν να οφείλεται, εν μέρει, στην αρνητική επίδραση της κατάθλιψης στη διαχείριση της RA καθώς και σε παράγοντες όπως η συμμόρφωση προς τη θεραπεία, με δεδομένο ότι αμφότερες οι εν λόγω παράμετροι, όταν διαταράσσονται, οδηγούν σε πτωχότερα αποτελέσματα ως προς την πρόγνωση της νόσου. Υποστηρίζεται μάλιστα τελευταία όλο και περισσότερο ο κεντρικός ρόλος της φλεγμονής, τόσο στην κατάθλιψη όσο και στη RA.²⁰

Η κατάθλιψη και οι στρεσογόνες συνθήκες έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν δυσμενώς τις λειτουργικές επιδόσεις και τις συνοδές διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ και οι παράγοντες της φλεγμονής ενέχονται στην εκδήλωση ψυχιατρικών και νευροενδοκρινικών παθολογικών εκδηλώσεων.¹⁶ Παράλληλα, η ίδια η RA φαίνεται να προκαλεί καταθλιπτικές και αγχώδεις εκδηλώσεις που πυροδοτούνται από τον αντίκτυπο της διάγνωσης μιας χρόνιας νόσου η οποία στερείται οριστικής θεραπείας, την εξ αιτίας της απώλεια των κοινωνικών και εργασιακών ρόλων και τη συνακόλουθη πιθανότητα αναπηρίας ή ακόμη και λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της αντιρευματικής φαρμακευτικής θεραπείας.²⁰ Από την άλλη πλευρά, η κατάθλιψη και το έντονο stress μπορεί να δράσουν ως πυροδοτικοί και επιδεινωτικοί παράγοντες της ίδιας της νόσου. Αυτός ο φαύλος κύκλος επηρεάζει την πρόγνωση και την πορεία της RA και συνιστά χαρακτηριστικό παράδειγμα της αμφίδρομης σχέσης του ανοσοποιητικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Ερευνητικά δεδομένα που αποκαλύπτουν τις αδιαμφισβήτητες συσχετίσεις μεταξύ των –περιφερικής αλλά και εγκεφαλικής εντόπισης– ανοσιακών αποκρίσεων υποδεικνύουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεταξύ των συναισθηματικών διαταραχών και της RA. Αυτές οι συσχετίσεις περιλαμβάνουν τις αρνητικές επιδράσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στη μονοαμινεργική

νευρομεταβίβαση, στους νευροτροφικούς παράγοντες και στους δείκτες της συναπτικής πλαστικότητας.²¹

3.2. Νευροβιολογικό υπόβαθρο και καταστροφολογικά γνωσιακά σχήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι βασικές αιτίες των νευροψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες ενδέχεται να συνοδεύουν την εκδήλωση της RA μπορούν να αποδοθούν τόσο στην άμεση προσβολή του ΚΝΣ από τις φλεγμονώδεις διεργασίες της νόσου ή και από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της (οι οποίοι μπορεί να έχουν αμφίσημα, από ψυχιατρικής σκοπιάς, τελικά αποτελέσματα), όσο και στις υπόλοιπες εκδηλώσεις της νόσου,²¹ με δεδομένη τη δυσμενή της επίδραση στην QoL των ασθενών.^{4,5}

Οι ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτή τη συσχέτιση περιλαμβάνουν ευρήματα κλινικών μελετών ανοσοτροποποιητικών θεραπειών, τα οποία προσδιορίζουν τα οφέλη των εν λόγω παρεμβάσεων στην ψυχική υγεία των ασθενών, ανεξάρτητα από τη βελτίωση που καταγράφεται στους δείκτες της σωματικής νόσου.²¹ Παράλληλα, οι προκαλούμενες ψυχολογικές αντιδράσεις στην ίδια τη RA, λόγω του πόνου τον οποίο προκαλεί, του γενικότερου φορτίου των σωματικών της συμπτωμάτων και της αλλαγής στη σωματοεικόνα των πασχόντων που επιφέρει, επιβάλλουν τη συνεκτίμηση των εγγενών ανοσολογικών και μοριακών αποκρίσεων στη φλεγμονή και τη διερεύνηση μιας ενδεχομένως κοινής αιτιοπαθογένειας της ψυχιατρικής και της ρευματικής νοσηρότητας, αναγνωρίζοντας τη δυσκολία προσδιορισμού των συγχυτικών παραγόντων και των συνεισφεροουσών επιδράσεων του πόνου και της κόπωσης.²¹ Ως προς την τελευταία, ωστόσο, σημειώνεται ότι ασθενείς με χρόνια κόπωση εμφανίζουν ένα σημαντικό υψηλότερο βάρος ψυχιατρικής νόσου σε σχέση με τους ασθενείς με RA.²²

Με άλλα λόγια, η RA, ιδιαίτερα στις σοβαρές της μορφές, διαβρώνει την καθημερινότητα του ασθενούς μειώνοντας την ικανότητά του να ανταποκρίνεται στους κοινωνικοοικονομικούς του ρόλους (π.χ. στην εργασία του και στις διαπροσωπικές του σχέσεις). Η καταστροφολογική θεώρηση της πιθανής εξέλιξης της νόσου και ο φόβος εγκατάστασης χρόνιας αναπηρίας ή και αρθρικών δυσμορφιών επηρεάζει τόσο την ψυχολογία του πάσχοντα όσο και την ίδια την εξέλιξη της νόσου, λειτουργώντας, ουσιαστικά, ως «αυτοεκπληρούμενη προφητεία» επιδείνωσης.

Η καταστροφολογική επεξεργασία και του πόνου, η οποία ορίζεται ως μια αρνητική γνωσιακή-συναισθηματική απάντηση στον αναμενόμενο ή στον ενεργό πόνο, συν-

δέεται με αποτελέσματα που αποκαλύπτουν αύξηση της υποκειμενικής αντίληψης αυτού,²³ δομώντας ένα στρεβλό μοτίβο αρνητικής γνωσιακής αξιολόγησης που χαρακτηρίζεται από αισθήματα αβοηθησίας, ιδεομηρυκαστικές σκέψεις και τάση μεγέθυνσης των αρνητικών συνεπειών του πόνου, αποτελώντας έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη πτωχών σωματικών και ψυχολογικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με RA.^{7,24}

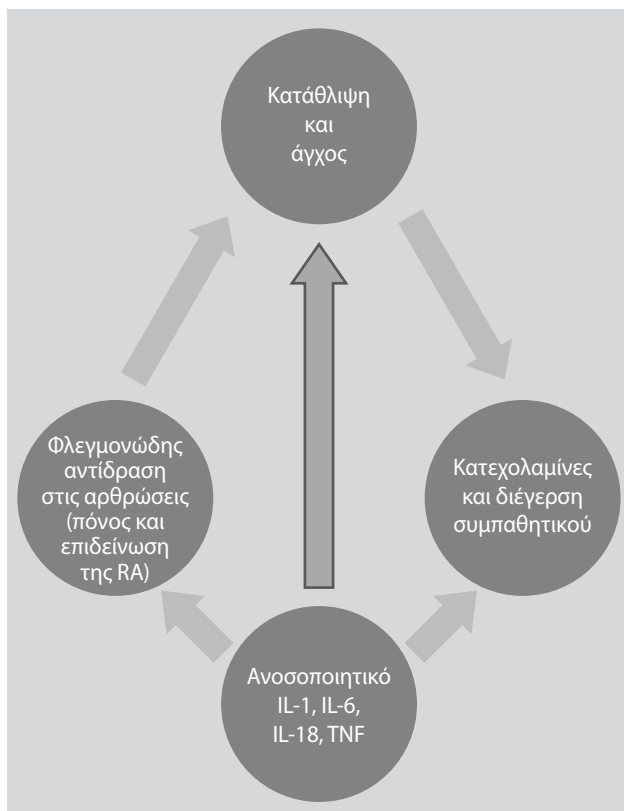
Δημιουργείται, λοιπόν, ένας φαύλος κύκλος, ο οποίος έχει ως στοιχεία παθολογικής αυτοτροφοδότησής του τον φόβο για την πορεία της RA, την κατάθλιψη, τον πόνο, την κατεχολαμινική νευροανοσολογική διαμεσολάβηση και την τελική επιδείνωση της πορείας της νόσου, η οποία επαναυροδοτεί τον φόβο για τη μελλοντική της εξέλιξη.

3.3. Ο ρόλος της φλεγμονής

Όπως προαναφέρθηκε, ασθενείς με MDD εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης RA σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στους παράγοντες που μπορεί να ερμηνεύσουν τη συγκεκριμένη σχέση υπογραμμίζεται και η υπόθεση της φλεγμονής, σύμφωνα με την οποία προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6 και IL-18, εμπλέκονται στην παθογένεια της RA, αλλά και της κατάθλιψης.¹³⁻¹⁵

Καθώς τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων ανίχνευσαν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσων προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε ασθενείς με κατάθλιψη,^{25,26} μέρος της συναισθηματικής δυσρύθμισης που παρατηρείται σε ασθενείς με RA μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη χρόνια φλεγμονή.⁷ Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες τροποποιούν τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, περιλαμβανομένης και της ντοπαμίνης, μέσω της ενεργοποίησης μεταβολικών και επιγενετικών διαδικασιών, οι οποίες αλλάζουν τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, αλλά και την επαναπρόσληψη και την απελευθέρωσή τους.^{7,27} Αυτή η κοινή παθοφυσιολογία ανοίγει τον δρόμο για πιθανή χρήση των θεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της RA, στη βαριά κατάθλιψη ή στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη.¹³

Την ίδια στιγμή, αναδεικνύεται η σημασία της έγκαιρης ψυχοφαρμακολογικής και ψυχοδυναμικής παρέμβασης στους πάσχοντες από RA, με στόχο την αντιμετώπιση των καταθλιπτικών και των αγχωδών διαταραχών που τη συνοδεύουν, καθώς και την εξάλειψη των γνωσιακών στρεβλώσεων περί βέβαιης και διαρκούς επιδείνωσης της, οι οποίες αναπτύσσονται στη διαδρομή της νόσου και στο τέλος αυτοεπιβεβαιώνονται μέσω του προαναφερθέντος φαύλου κύκλου που παρουσιάζεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1. Φαύλος κύκλος κατάθλιψης, stress, φλεγμονής, πόνου και επιδείνωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA).

3.4. Ο ρόλος του πόνου και της γνωσιακής του επεξεργασίας

Ο χρόνιος πόνος σχετίζεται με ανωμαλίες στην ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση, οι οποίες φαίνεται να εμπλέκονται στην επεξεργασία τόσο αλγαισθητικών σημάτων όσο και συναισθηματικών συστατικών του πόνου. Το stress συνιστά έναν σύνδεσμο-κλειδί ανάμεσα στις διαταραχές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (hypothalamus-pituitary-adrenals, HPA) και στην εκδήλωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με RA. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μείωση στη συνεργική σηματοδότηση (cooperative signaling) ανάμεσα στον άξονα HPA και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), ως αποτέλεσμα της χρόνιας ενεργοποίησης του τελευταίου και της ελαττωματικής ρύθμισης των φυσιολογικών αποκρίσεων στο stress, μπορεί να καθιστά τους εμφανιζόμενους stress ασθενείς με RA ιδιαίτερα ευάλωτους σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις.^{7,28} Τόσο περιφερικοί όσο και κεντρικοί μηχανισμοί φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλους-κλειδιά στην έκφραση του πόνου στη RA, ποικίλλοντας αιτιοπαθολογικά από την περιφερική φλεγμονή μέχρι τη δυσρύθμιση διαδικασιών του ΚΝΣ.²⁹

Αν και τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα,^{7,23} μελέτες συσχετίζουν γνωσιακού τύπου παρεμβάσεις με βελτίωση των τιμών συγκεκριμένων βιολογικών δεικτών της RA, όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και των αντι-CCP αντισωμάτων. Άτομα που αναφέρουν περισσότερη αισιοδοξία επιδεικνύουν και μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στον πόνο, έχοντας λιγότερες πιθανότητες –σε σχέση με τους απαισιόδοξους και τους μη ανεκτικούς στον πόνο ασθενείς– να εμφανίσουν υψηλά επίπεδα σωματικής δυσλειτουργίας στα αρχικά στάδια της RA.^{7,30,31} Ταυτόχρονα, η προαναφερθείσα καταστροφολογική θεώρηση του πόνου που συνοδεύει τη νόσο σχετίζεται ισχυρά με δείκτες, όπως τα αυτοαναφερόμενα από τους ασθενείς αποτελέσματα της αντιρευματικής θεραπείας (patient-reported outcomes, PROs) και η ενεργότητα της νόσου (disease activity, DA) ($p < 0,001$), αλλά όχι με τις φλεγμονώδεις παραμέτρους της νόσου (όπως το οίδημα των αρθρώσεων και η υπερηχογραφική αξιολόγησή τους, καθώς και τα επίπεδα CRP).²³ Σε άλλη μελέτη,³² η οποία διερεύνησε ενδεχόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ ανίχνευσης αλεξιθυμίας, κατάθλιψης και φλεγμονής σε σχέση με τον αντιλαμβανόμενο πόνο, σε ασθενείς με RA, βρέθηκε ότι καταθλιπτικοί ασθενείς με αλεξιθυμία –η οποία συνιστά ένα χαρακτηριστικό προσωπικότητας που προσδιορίζεται από ελλείμματα στη νοητική επεξεργασία και στη ρύθμιση των συναισθημάτων– ανέφεραν σοβαρό πόνο, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα CRP. Στους ασθενείς χωρίς αλεξιθυμικά χαρακτηριστικά η σοβαρότητα του πόνου βρέθηκε να αυξάνει γραμμικά με τα επίπεδα της CRP, ανεξάρτητα από την παρουσία κατάθλιψης ($p < 0,001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα του πόνου και στα επίπεδα της CRP στους αλεξιθυμικούς ασθενείς.

Τα κοινωνικά συμφραζόμενα των πασχόντων από RA επηρεάζουν τόσο τις στρατηγικές αντιμετώπισης όσο και τις ψυχολογικές τους απαντήσεις στην ασθένεια, επιδεινώνοντας ταυτόχρονα τις απαντήσεις στη θεραπεία μέσω διάρρηξης της σχέσης ιατρού-ασθενούς και της συμμόρφωσης στη θεραπεία.⁷ Ο υπερβολικός φόβος για την εξέλιξη της νόσου, σε συνδυασμό με τον πόνο στις προσβαλλόμενες αρθρώσεις και τα συνοδά βιώματα θλίψης και άγχους για τον αρνητικό της αντίκτυπο στην καθημερινότητα και στη σωματοεικόνα, οδηγούν σε αυξημένη έκλυση κατεχολαμινών και εντεινόμενη διέγερση του ΣΝΣ, που επηρεάζει με τη σειρά της την ανοσιακή αντίδραση, οδηγώντας στην τελική, πραγματική επιδείνωση της φλεγμονώδους νόσου.

Ευρήματα από τη σχετική με τον χρόνιο πόνο βιβλιογραφία^{33–36} υποδεικνύουν ότι μεταβολές στα νευρωνικά μονοπάτια του κυκλώματος επεξεργασίας της ανταμοιβής

αντανακλούν τη σύνδεση ανάμεσα στις φλεγμονώδεις διαδικασίες και στο ψυχολογικό stress στη RA.⁷ Συγκεκριμένα, σε καρκινοπαθείς ασθενείς, μια παραλλαγή του γονιδίου που κωδικοποιεί την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-4 ευθύνεται για ένα σύμπλοκο συμπτωμάτων πόνου, κόπωσης, διαταραχών ύπνου και καταθλιπτικών εκδηλώσεων,³³ το οποίο είναι επίσης σύνθητες και σε ασθενείς με RA,^{34,35} καθώς και σε άτομα με διαταραχές στην ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση.³⁶ Διαταραγμένη λειτουργία του μεσομεταιχμιακού, ντοπαμινεργικού συστήματος ανταμοιβής μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε μοτίβα συμπεριφορικών αποκρίσεων, τα οποία αυξάνουν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο σωματικής ή ψυχολογικής δυσλειτουργίας των ασθενών μέσω του περιορισμού των θετικών στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου,⁷ όπως είναι, για παράδειγμα, η σωστή και συνεπής λήψη των διαθέσιμων φαρμακευτικών σχημάτων.

4. ΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΣΚΟΠΙΑ

Παρότι δεν έχει βρεθεί πλήρης και οριστική θεραπεία της RA, η οποία παραμένει μια «ισόβια νόσος» με εξάρσεις και υφέσεις, διατίθενται αρκετά θεραπευτικά σχήματα που επιβραδύνουν την εξέλιξή της, ελαχιστοποιώντας τις αρθρικές βλάβες, με πολύ σημαντική παράμετρο την κατά το δυνατόν ταχύτερη –μετά τη διάγνωση– έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να εξασφαλιστούν τα βέλτιστα αποτελέσματα περιορισμού της καταστροφής των αρθρώσεων, του πόνου και των συνακόλουθων δυσμενών συνεπειών στην QoL.³⁷

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της RA διακρίνονται σε αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), κορτικοστεροειδή και αντιρευματικά-τροποποιητικά της νόσου (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs). Όλα μπορεί να επηρεάσουν τόσο τις ψυχικές όσο και τις ανοσολογικές εκδηλώσεις των ασθενών. Αναλυτικότερα, σ' ό,τι αφορά στα αναλγητικά, δεν πρέπει να γίνεται κατάχρηση, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που εκτός της παρακεταμόλης περιλαμβάνουν και κωδεΐνη³⁸ (ουσία η οποία ανήκει στα οπιοειδή), καθ' ό,τι τα τελευταία ενοχοποιούνται τόσο για εθιστικά όσο και για ανοσοτροποποιητικά φαινόμενα.³⁹ Συγκεκριμένα, τα κύτταρα της μικρογλοίας εκφράζουν υποδοχείς των οπιοειδών, τροποποιούμενα λειτουργικώς από την ενεργοποίηση αυτών, γεγονός που φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στον νευροπαθητικό πόνο.^{39,40} Ειδικά τα οπιοειδή που δρουν στους κ-υποδοχείς παρουσιάζουν ισχυρές θεραπευτικές

–εκτός από αναλγητικές– ιδιότητες όταν χορηγούνται κατά την έναρξη της RA, οπότε είναι πολύ πιθανόν να δρουν μέσω αλλαγών στην κυτταρική ενεργοποίηση και στην έκφραση των κυτταροκινών. Τα συγκεκριμένα οπιοειδή έχει βρεθεί ότι έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνοντας τη σοβαρότητα της νόσου έως και κατά 80% και μετριάζοντας την αρθρίτιδα με έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο.⁴⁰

Τα NSAIDs χορηγούνται κυρίως για την ανακούφιση από τον πόνο και το οίδημα των αρθρώσεων, με τη ναπροξένη να αποτελεί το πλέον αποτελεσματικό φάρμακο της σχετικής κατηγορίας και τη σελεκοξίμη να εμφανίζει τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες,⁴¹ συγκεντρώνοντας και τις περισσότερες μελέτες κλινικής καταλληλότητας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της λεγόμενης «σχετιζόμενης με την κατάθλιψη φλεγμονής» (depression-associated inflammation).⁴² Την ίδια στιγμή, όμως, τα NSAIDs μπορεί να επάγουν ή να επιδεινώσουν ιδιοσυγκρασιακά ψυχιατρικά συμπτώματα που κλιμακώνονται μέχρι τις παρανοειδείς ιδέες και την αυτοκτονικότητα, σε ομάδες ασθενών συγκεκριμένης ευαλωτότητας,⁴³ ενώ σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ενοχοποιούνται για την πρόκληση παραληρήματος (delirium).⁴⁴ Μελέτες της χρήσης των NSAIDs στη RA υποδηλώνουν τη σημασία της φλεγμονής και σε καταστάσεις νοητικής έκπτωσης, όπως η νόσος Alzheimer (AD).⁴⁵

Τα κορτικοστεροειδή, παρόλο που δεν θεραπεύουν πλήρως τη νόσο, την καταστέλλουν σε σημαντικό βαθμό, στις περισσότερες των περιπτώσεων, καθ' ό,τι είναι πολύ αποτελεσματικά στη μείωση της φλεγμονής.⁴⁶ Από ψυχιατρική σκοπιά ενοχοποιούνται για συναισθηματικές διαταραχές (κυρίως καταθλιπτικού τύπου),⁴⁷ ιδίως στη μακροπρόθεσμη χορήγησή τους,⁴⁸ ενώ μετα-αναλύσεις συνδέουν τη βραχυπρόθεσμη λήψη τους περισσότερο με την εκδήλωση ευφορικών και υπομανιακών συμπτωμάτων, ενώ αναφέρονται και ψυχωτικές εκδηλώσεις καθώς και delirium.⁴⁷

Τα DMARDs στοχεύουν στην ίδια τη νόσο και όχι στα συμπτώματά της. Ορισμένα DMARDs, όπως οι αναστολείς των κινασών του Ιανού (Janus kinase inhibitors, JAK), μπορεί να λειτουργούν μέσω πολλαπλών οδών και για τη μείωση του πόνου. Συμπληρωματικές φαρμακευτικές αγωγές με αντικαταθλιπτικά ή αντιεπιληπτικά σκευάσματα ενδέχεται να αναδειχθούν επίσης χρήσιμες στη διαχείριση του πόνου σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενη RA,²⁹ γεγονός που φέρει στο θεραπευτικό προσκήνιο την αναγκαιότητα διεπιστημονικής προσέγγισης για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου.³⁷ Στην κλάση των DMARDs, τα οποία παρέχουν και τα πλέον ελπιδοφόρα αποτελέσματα, συγκαταλέγονται τα συμβατικά συνθετικά, τα βιολογικά

και τα στοχευμένα συνθετικά φάρμακα.⁴⁹ Παρεμβαίνοντας κατ' ευθείαν στους φλεγμονώδεις μηχανισμούς της RA, τροποποιούν την πρόγνωση της και προάγουν την αναστολή της εξέλιξής της.³⁷ Η αζαθειοπρίνη έχει εμφανίσει ως ανεπιθύμητη ενέργεια παραληρηματικές εκδηλώσεις, όπως και η κυκλοσπορίνη,⁵⁰ η οποία συνδέεται και με την ανάδυση καταθλιπτικής ψύχωσης^{51,52} και αγχωδών συμπτωμάτων, ενώ η υδροξυχλωροκίνη (φάρμακο που βρέθηκε στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος στην αρχή της COVID-19) ενέχεται στην πρόκληση συγχυτικών, συμπεριφορικών και συναισθηματικών διαταραχών.⁵³⁻⁵⁵

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αμφίπλευρη σχέση της κατάθλιψης με την εκδήλωση της RA αποκαλύπτεται τόσο από την αύξηση της συχνότητας διάγνωσης MDD στους πάσχοντες από RA, όσο και από σχετικές μελέτες, οι οποίες αποτυπώνουν αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης RA, της τάξης του 38%, σε άτομα που πάσχουν από MDD.⁵⁶ Η αύξηση αυτή αιτιολογείται όχι μόνο μέσω της σύνδεσης της νευροψυχιατρικής παθολογίας με τους μηχανισμούς της φλεγμονής και το ανοσοποιητικό, αλλά και λόγω του ότι η κατάθλιψη ωθεί το άτομο στην υιοθέτηση περισσότερο ανθυγιεινών μοντέλων ζωής, όπως είναι η περιορισμένη φυσική άσκηση, οι κακές διατροφικές συνήθειες και το κάπνισμα, παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση RA. Ο κίνδυνος όμως της εκδήλωσης RA φαίνεται να μειώνεται σε όσους ασθενείς με MDD λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, γεγονός που καταδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της ψυχιατρικής παρακολούθησης

στους ρευματοπαθείς, αν ληφθεί, συνδυαστικά, υπ' όψιν ότι καταθλιπτικές υποτροπές έχουν βρεθεί να συνδέονται με εξάρσεις της RA.^{56,57} Η συχνότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με RA επηρεάζεται από ψυχοκοινωνικούς, σωματικούς και γενετικούς παράγοντες. Το χαμηλό οικονομικό επίπεδο και η έλλειψη επαρκούς κοινωνικού και οικογενειακού υποστηρικτικού συστήματος αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ψυχικής διαταραχής στους ασθενείς με RA. Συγκεκριμένα, η χαμηλή κοινωνικότητα, ο έντονος πόνος και το οικογενειακό ιστορικό ψυχικής νόσου προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης στους ρευματοπαθείς, ενώ το ίδιο ισχύει για τη φτώχεια και την ελλειμματική κοινωνική υποστήριξη, οι οποίες επιβαρύνουν την εκδήλωση διαταραχών άγχους στους εν λόγω ασθενείς.⁵⁶

Συμπερασματικά, η αποτελεσματική διαχείριση της ψυχιατρικής συννοσηρότητας στη RA μπορεί να μειώσει τη χρήση υπηρεσιών υγείας από αυτούς τους πληθυσμούς.⁵⁷ Η συσχέτιση ψυχολογικών παραγόντων και ανοσοπαθολογίας εκφράζει τη στενή λειτουργική αλληλεπίδραση του νευρικού συστήματος με το ανοσοποιητικό, επιβάλλοντας την ολιστική, ψυχοσωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των πασχόντων από RA και υπογραμμίζοντας τη σημασία των ενδεδειγμένων φαρμακευτικών και ψυχοδυναμικών παρεμβάσεων σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς η κατάλληλη ψυχιατρική παρέμβαση μπορεί όχι μόνο να ανακουφίσει τον ψυχικό και τον σωματικό πόνο των πασχόντων από RA, αλλά και να τροποποιήσει ριζικά προς το καλύτερο την εξέλιξη της ίδιας της νόσου.

ABSTRACT

Stress, inflammation and chronic pain in clinical and therapeutic approach of rheumatoid arthritis

C.C. LIAPIS

Therapy Center for Dependent Individuals, Athens, Public Health Experts Committee, Athens, University of West Attica, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(2):182–189

A significant percentage of patients with rheumatoid arthritis (RA) demonstrate comorbid mental disorders, with major depressive disorder (MDD) and generalized anxiety disorder (GAD) being more frequent, while RA is also correlated with increased rates of suicide and concomitant psychiatric symptoms such as insomnia and fatigue. However, a negative correlation exists between schizophrenia and RA, indicating that factors predisposing to the manifestation of the one appear to be protective against the clinical demonstration of the other disease. The main causes of psychiatric disorders that may accompany the manifestation of RA can be attributed to the direct impact of inflammatory processes on CNS or to the pharmaceutical agents used for its treatment (which may have ambiguous effects from a psychiatric point of view), as well as to other clinical manifestations of the disease, given its detrimental effects on patients' quality of life (QoL). At the same time, induced psychological reactions due to the pain caused by RA, to the burden of its physical symptoms and to the change in patient's body image, underline the recognition of

inherent immunological and molecular responses to inflammation, fostering the investigation of possible common pathogenetic mechanisms between psychiatric and rheumatic morbidity. Individualized psychiatric interventions not only can alleviate patient's mental and physical pain, but also may modify the progression of the disease itself.

Key words: Depression, Inflammation, Pain, Rheumatoid arthritis, Stress

Βιβλιογραφία

1. TURCU-STIOLICA A, SUBTIRELU MS, CIUREA PL, DINESCU SC, BOGDAN M, BARBULESCU AL ET AL. The influence of socio-demographic factors, lifestyle and psychiatric indicators on adherence to treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)* 2020, 56:178
2. VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM-VAN MIL AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018, 32:174–187
3. VAN VOLLENHOVEN RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: More than meets the eye. *BMC Med* 2009, 7:12
4. ABDEL-AHAD P, EL CHAMMAI M, FNEICH A, ISSA R, KABBARA W, RICHAS S. Les manifestations psychiatriques dans la polyarthrite rhumatoïde [Psychiatric aspects of rheumatoid arthritis: Review of literature]. *Encephale* 2016, 42:172–176
5. MATCHAM F, SCOTT IC, RAYNER L, HOTOPF M, KINGSLEY GH, NORTON S ET AL. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014, 44:123–130
6. MARRIE RA, HITCHON CA, WALLD R, PATTEN SB, BOLTON JM, SAREEN J ET AL. Increased burden of psychiatric disorders in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018, 70:970–978
7. STURGEON JA, FINAN PH, ZAUTRA AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: Psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* 2016, 12:532–542
8. OKEN RJ, SCHULZER M. At issue: Schizophrenia and rheumatoid arthritis: The negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999, 25:625–638
9. JESTE DV, GLADYSO JA, LINDAMER LA, LACRO JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996, 22:413–430
10. POTVIN S, STIP E, SEPEHRY AA, GENDRON A, BAH R, KOUASSI E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008, 3:801–808
11. GORWOOD P, POUCHOT J, VINCENEUX P, PUÉCHAL X, FLIPO RM, DE BANDT M ET AL. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: A negative association at a dimensional level. *Schizophr Res* 2004, 66:21–29
12. DINARELLO CA. The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1960–1967
13. FAKRA E, MAROTTE H. Rheumatoid arthritis and depression. *Joint Bone Spine* 2021, 88:105200
14. MATCHAM F, RAYNER L, STEER S, HOTOPF M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52:2136–2148
15. DOUGADOS M, SOUBRIER M, ANTUNEZ A, BALINT P, BALSAA A, BUCHMH ET AL. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014, 73:62–68
16. LIAPIS CC. The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders. *Psychiatriki* 2022; doi:10.22365/jpsych.2022.083
17. ENNS MW, BERNSTEIN CN, KROEKER K, GRAFF L, WALKER JR, LIX LM ET AL. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. *PLoS One* 2018, 13:e0198975
18. MARRIE RA, WALLD R, BOLTON JM, SAREEN J, PATTEN SB, SINGER A ET AL. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry* 2018, 53:65–72
19. MARRIE RA, WALLD R, BOLTON JM, SAREEN J, WALKER JR, PATTEN SB ET AL. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019, 28:333–342
20. VALLERAND IA, PATTEN SB, BARNABE C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2019, 31:279–284
21. NERURKAR L, SIEBERT S, MCINNES IB, CAVANAGH J. Rheumatoid arthritis and depression: An inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry* 2019, 6:164–173
22. KATON WJ, BUCHWALD DS, SIMON GE, RUSSO JE, MEASE PJ. Psychiatric illness in patients with chronic fatigue and those with rheumatoid arthritis. *J Gen Intern Med* 1991, 6:277–285
23. HAMMER HB, UHLIG T, KVIENTK, LAMPA J. Pain catastrophizing, subjective outcomes, and inflammatory assessments including ultrasound: Results from a longitudinal study of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018, 70:703–712
24. SULLIVAN M, BISHOP SR, PIVIK JR. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995, 7:524–532
25. DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, LIU H, SHAM L, REIMEK ET AL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010, 67:446–457
26. MILLER AH, MALETIC V, RAISON CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:732–741
27. MILLER AH, HAROON E, RAISON CL, FELGER JC. Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013, 30:297–306
28. STRAUB RH. Rheumatoid arthritis: Stress in RA: A trigger of pro-inflammatory pathways? *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10:516–518
29. ZHANG A, LEE YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): From cytokines to central sensitization. *Curr Osteoporos Rep* 2018, 16:603–610
30. PINTO-GOUVEIA J, COSTA J, MARÔCO J. The first 2 years of rheu-

- matoid arthritis: The influence of acceptance on pain, physical limitation and depression. *J Health Psychol* 2015, 20:102–112
31. TREHARNE GJ, KITAS GD, LYONS AC, BOOTH DA. Well-being in rheumatoid arthritis: The effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol* 2005, 10:457–474
 32. KOJIMA M, KOJIMA T, SUZUKI S, TAKAHASHI N, FUNAHASHI K, KATO D ET AL. Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014, 66:679–686
 33. ILLI J, MIASKOWSKI C, COOPER B, LEVINE JD, DUNN L, WEST C ET AL. Association between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. *Cytokine* 2012, 58:437–447
 34. ULUS Y, AKYOL Y, TANDER B, DURMUS D, BILGICI A, KURU O. Sleep quality in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: Associations with pain, fatigue, depression, and disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29(Suppl 69):S92–S96
 35. LEE YC, FRITS ML, IANNACCONE CK, WEINBLATT ME, SHADICK NA, WILLIAMS DA ET AL. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol* 2014, 66:2006–2014
 36. FINAN PH, SMITH MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev* 2013, 17:173–183
 37. RADU AF, BUNGAU SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells* 2021, 10:2857
 38. DHILLON S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010, 30:711–738
 39. KADHIM S, McDONALD J, LAMBERT DG. Opioids, gliosis and central immunomodulation. *J Anesth* 2018, 32:756–767
 40. WALKER JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 2003, 521:148–160
 41. PAGLIA MG, SILVA MT, LOPES LC, BARBERATO-FILHO S, MAZZEI LG, ABE FC ET AL. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2021, 16:e0248866
 42. BAUNE BT. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs clinically suitable for the treatment of symptoms in depression-associated inflammation? *Curr Top Behav Neurosci* 2017, 31:303–319
 43. JIANG HK, CHANG DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: Five case reports. *Clin Rheumatol* 1999, 18:339–345
 44. ALAGIAKRISHNAN K, WIENS CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004, 80:388–393
 45. CUNNINGHAM C, SKELLY DT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: Are prostaglandins at the heart of cognitive impairment in dementia and delirium? *J Neuro-immune Pharmacol* 2012, 7:60–73
 46. HANLY JG, LETHBRIDGE L. Use of disease-modifying antirheumatic drugs, biologics, and corticosteroids in older patients with rheumatoid arthritis over 20 years. *J Rheumatol* 2021, 48:977–984
 47. KENNA HA, POON AW, DE LOS ANGELES CP, KORAN LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011, 65:549–560
 48. WARRINGTON TP, BOSTWICK JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:1361–1367
 49. SMOLEN JS, ALETAHA D, McINNES IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016, 388:2023–2038
 50. VOLPI A, PANEBIANCO A, PANNARALE OC, RICCI P, PRECCHIAZZI I, CAPUTI-IAMBRENGHI L ET AL. Stato delirante lucido dopo trapianto ortotopico di fegato. Caso clinico [State of lucid delirium after orthotopic liver transplantation. Clinical case]. *Chir Ital* 2002, 54:889–892
 51. TELAROVIĆ S, TELAROVIĆ S, MIHANOVIĆ M. Depresivna psihoza inducirana ciklosporinom u bolesnice s transplantiranom jetrom (prikaz bolesnika) [Cyclosporine-induced depressive psychosis in a liver transplant patient: a case report]. *Lijec Vjesn* 2007, 129:74–76
 52. CRAVEN JL. Cyclosporine-associated organic mental disorders in liver transplant recipients. *Psychosomatics* 1991, 32:94–102
 53. RIBEIRO NPO, SCHIER ARM, ORNELAS AC, OLIVEIRA CMP, NARDI AE, SILVA AC. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Compr Psychiatry* 2013, 54:1185–1189
 54. MANZO C, GARERI P, CASTAGNA A. Psychomotor agitation following treatment with hydroxychloroquine. *Drug Saf Case Rep* 2017, 4:6
 55. LANE JCE, WEAVER J, KOSTKA K, DUARTE-SALLES T, ABRAHAO MTF, ALGHOUL H ET AL. Risk of depression, suicide and psychosis with hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis: A multinational network cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021, 60:3222–3234
 56. LAPČEVIĆ M, VUKOVIĆ M, GVOZDENOVIĆ BS, MIOLJEVIĆ V, MARJANOVIĆ S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017, 57:545–556
 57. HITCHON CA, WALLD R, PESCHKEN CA, BERNSTEIN CN, BOLTON JM, EL-GABALAWY R ET AL. Impact of psychiatric comorbidity on health care use in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021, 73:90–99
- Corresponding author:*
- C.C. Liapis, Therapy Center for Dependent Individuals, President's Office, 24 Sorvolou street, 4th Floor, 116 36 Athens, Greece
e-mail: chliapis@yahoo.gr