

PAIN IN METHADONE MAINTENANCE THERAPY

BÓL W PRZEBIEGU METADONOWEJ TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ

Michał Fudalej¹, Marta Maksimiuk² , Agata Fudalej³, Sylwia Fudalej⁴ , Marcin Wojnar^{4,5} 

¹First Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Poland

²Second Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Poland

³Faculty of Medicine and Dentistry, Medical University of Warsaw, Poland

⁴Chair and Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Poland

⁵Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

¹*I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

²*II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

³*Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

⁴*Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

⁵*Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA*

Alcohol Drug Addict 2019; 32 (2): 87-100

DOI: <https://doi.org/10.5114/ain.2019.87625>

Abstract

Introduction: Patients receiving methadone maintenance treatment often suffer from pain due to the occurrence of opioid-induced hyperalgesia. Pain is indicated as one of the key factors causing poor treatment outcome and is correlated with worse quality of life. The aim of the present study was to analyse the frequency of pain in Polish patients treated in methadone maintenance programmes and to evaluate the relationship between pain and physical and mental health, as well as patients' social functioning.

Material and methods: The study group included 237 methadone maintenance treatment patients.

Streszczenie

Wprowadzenie: Doświadczanie bólu jest szeroko rozpowszechnione wśród pacjentów otrzymujących metadonową terapię substytucyjną, m.in. z powodu zjawiska hiperalgezji opioidowej. Ból wiąże się z obniżeniem jakości życia i prowadzi do gorszych wyników leczenia w postaci częstszego łamania abstynencji i powrotów do nadużywania alkoholu po zakończonej terapii. Celem pracy była ocena częstości występowania bólu wśród pacjentów leczonych metadonem w populacji polskiej oraz ocena związku między dolegliwościami bólowymi a stanem zdrowia psychicznego, somatycznego oraz funkcjonowaniem społecznym.

Correspondence to/Adres do korespondencji: Sylwia Fudalej, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, Polska, phone: +48 22 825 1236, fax: +48 22 825 1315, e-mail: sylwia.fudalej@wum.edu.pl

Authors' contribution/Wkład pracy autorów: Study design/Koncepcja badania: S. Fudalej; Data collection/Zebrań danych: M. Fudalej, A. Fudalej, S. Fudalej; Statistical analysis/Analiza statystyczna: S. Fudalej; Data interpretation/Interpretacja danych: M. Fudalej, M. Maksimiuk, A. Fudalej, S. Fudalej, M. Wojnar; Acceptance of final manuscript version/Akceptacja ostatecznej wersji pracy: S. Fudalej, M. Wojnar; Literature Search/Przygotowanie literatury: M. Maksimiuk.

No ghostwriting and guest authorship declared./Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*.

Submitted/Otrzymano: 06.03.2019 • **Accepted/Przyjęto do druku:** 24.04.2019

© 2019 Institute of Psychiatry and Neurology. Production and hosting by Termedia sp. z o.o.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

They were asked to complete the Brief Pain Inventory and other standardised scales and questionnaires to assess the relationship between pain and some clinical variables.

Results: In the present study, 54% of patients reported experiencing pain, however 66.9% of them did not take any medications (analgesics included). Persons suffering from pain in comparison to those without pain more often attempted suicide, were alcohol dependent, experienced childhood maltreatment and assessed their quality of life as worse.

Discussion: Our results are in line with those of other authors, especially regarding the relationship between child abuse, poor quality of life, inadequate analgesia and developing pain syndrome. On the other hand, the conducted study did not reveal any relationship between pain and administered methadone dose.

Conclusions: Pain is one of the most serious problems among methadone maintenance treatment patients and should not be neglected as it leads to decrease in the quality of life and increases the risk of suicide. This implies an increased necessity for routine assessment and pain management in these patients.

Keywords: Methadone maintenance treatment, Pain, Opioid dependence, Suicide attempt

Materiał i metody: Badanie zostało przeprowadzone w grupie 237 osób leczonych substytucyjnie w programie metadonowym. Pacjenci ocenili odczuwanie bólu za pomocą Krótkiego Kwestionariusza Bólu oraz wypełnili standaryzowane skale i kwestionariusze, które umożliwiły analizę korelacji między bólem a szeregiem zmiennych klinicznych.

Wyniki: W prezentowanym badaniu aż 54% pacjentów zgłosiło dolegliwości bólowe, a 66,9% z nich nie przyjmowało żadnych leków, w tym leków analgetycznych. Osoby cierpiące z powodu bólu częściej podejmowały próby samobójcze, były uzależnione od alkoholu, doświadczyły poważanej przemocy fizycznej w dzieciństwie oraz gorzej oceniały swoją jakość życia w porównaniu z pacjentami bez dolegliwości bólowych.

Omówienie: Uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami autorów z innych krajów, szczególnie w zakresie zależności między stosowaniem przemocy wobec dzieci, złą jakością życia oraz niewystarczającą analgezą a rozwinięciem zespołów bólowych. Prezentowane badanie nie wykazało jednak związku odczuwania bólu z dawką metadonu.

Wnioski: Ból doświadczany przez pacjentów leczonych w programie metadonowym jest jednym z poważniejszych problemów, który nie powinien być lekceważony ze względu na pogorszenie jakości ich życia oraz zwiększenie ryzyka samobójstwa. Wskazuje to na zwiększoną potrzebę rutynowej oceny oraz leczenia bólu u tych pacjentów.

Słowa kluczowe: metadonowa terapia substytucyjna, ból, uzależnienie od opioidów, próba samobójcza

■ INTRODUCTION

Methadone therapy, as a substitution treatment for opioid dependence, alleviates drug craving and reduces withdrawal symptoms [1, 2]. According to data from 2017, there are 25 methadone substitution programmes in Poland mainly in large cities. Treatment in these centres includes about 2500 patients, which is about 15% of opioid dependents [3].

Chronic pain is widespread among opioid-dependent patients treated in methadone programmes, affecting about 45-61% of this population [4, 5]. It has been proven that the long-

■ WPROWADZENIE

Terapia metadonowa jako leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów niweluje odczucie głodu narkotykowego oraz zmniejsza objawy odstawiennic [1, 2]. Według danych z 2017 roku, w Polsce funkcjonuje 25 metadonowych programów substytucyjnych, działających głównie w dużych miastach. Leczeniem w tych ośrodkach objęto około 2,5 tys. osób, co stanowi około 15% osób uzależnionych od opioidów [3].

Przewlekły ból jest szeroko rozpowszechniony wśród pacjentów uzależnionych od opioidów, leczonych w programach metadonowych i dotyczy 45-61% z nich [4, 5]. Udowodniono, że długoter-

term use of opioids, including methadone, not only causes the development of tolerance to their analgesic action, but also affects the perception of pain and reduces pain tolerance by the opioid-induced hyperalgesia. This is a phenomenon based on the paradoxical occurrence of pain or worsening of its symptoms during opioid therapy, which is related to changes in opioid receptor conformation [6, 7]. Conformational changes can occur as a result of desensitisation of opioid receptors, stimulation of NMDA receptors, action of dynorphin A or activation of on-off cells involved in descending impulse control pain [6].

Pain in patients undergoing methadone substitution therapy is indicated as one of the causes of worse treatment results. People reporting pain are more likely to relapse or develop a new dependence [8]. In addition, in this group there is a higher risk of suicide attempts, which is related among others to more frequent depressive symptoms. The risk of suicide was mainly associated with a high intensity of pain perception and its impact on difficulties in performing everyday activities including work duties [8-11]. One of the most commonly used methods of assessing pain intensity is the Brief Pain Inventory (BPI), a self-scoring test originally designed to assess pain in oncology patients [12]. It measures the intensity of pain in sensory dimension as well as the effect of pain on mental and physical health and environmental perception.

Considering the high incidence of pain in opioid dependent methadone treatment patients described in the literature and the significant clinical implications of this phenomenon, we conducted a study to:

- 1) assess the prevalence of pain in patients undergoing substitution therapy in the Polish population,
- 2) analyse the relationship between pain and mental and physical health as well as social functioning.

■ MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in a group of 237 individuals in a methadone substitution therapy programme over one calendar year. Of the 300 patients treated at that time, 21% did not agree to participate in the study. Patients aged 18-55

minowe stosowanie opioidów, w tym metadonu, nie tylko powoduje rozwój tolerancji na ich analgetyczne (przeciwbólowe) działanie, lecz także wpływa na percepcję bólu i zmniejsza tolerancję na jego odczuwanie przez indukcję hiperalgezji opioidowej. Jest to zjawisko polegające na paradoksalnym pojawieniu się bólu lub nasileniu jego objawów w trakcie terapii opioidowej, co jest związane ze zmianami w konformacji receptorów opioidowych [6, 7]. Zmiany konformacyjne mogą powstawać m.in. przez desensytyzację receptorów opioidowych, pobudzenie receptorów NMDA, działanie dynorfiny A lub aktywacją komórek *on-off* biorących udział w zstępującej kontroli impulsów bólowych [6].

Ból u pacjentów poddanych substytucyjnej terapii metadonowej jest wskazywany jako jedna z przyczyn gorszych wyników leczenia. U osób zgłaszających dolegliwości bólowe istnieje większe prawdopodobieństwo powrotu do nałogu lub rozwinięcia nowego uzależnienia [8]. Ponadto w tej grupie stwierdza się wyższe ryzyko podjęcia prób samobójczych, co ma związek m.in. z częstszym występowaniem objawów depresyjnych. Ryzyko samobójstwa w głównej mierze zostało powiązane z dużą intensywnością odczuwania bólu oraz jego wpływem na trudności w wykonywaniu codziennych czynności, w tym pracy zawodowej [8-11]. Obecnie jednym z najpowszechniej stosowanych narzędzi służących do oceny nasilenia bólu jest Krótka Kwestionariusz Bólu (BPI) – samodzielnie wypełniana przez pacjenta skala, oryginalnie zaprojektowana do oceny bólu u pacjentów leczonych z powodu chorób onkologicznych [12]. Mierzy ona natężenie bólu w wymiarze sensorycznym, jak również wpływ bólu na funkcjonowanie przez oddziaływanie na zdrowie psychiczne, fizyczne i postrzeganie otoczenia.

Biorąc pod uwagę opisywaną w piśmiennictwie dużą częstość występowania dolegliwości bólowych u pacjentów uzależnionych od opioidów i leczonych metadonem oraz istotne implikacje kliniczne tego zjawiska, przeprowadziliśmy badanie, które miało na celu:

- 1) ocenę rozpowszechnienia bólu u pacjentów objętych terapią substytucyjną w populacji polskiej,
- 2) analizę związku między dolegliwościami bólowymi a stanem zdrowia psychicznego i somatycznego oraz funkcjonowaniem społecznym badanych.

■ MATERIAŁ I METODY

Badanie zostało przeprowadzone w grupie 237 osób leczonych substytucyjnie w programie metadonowym w ciągu jednego roku kalendarzowego.

fulfilling the criteria of opioid dependence according to the ICD-10 were included in the analysis [13]. The exclusion criteria were the inability to express informed consent to participate in the study and intoxication at the time of recruitment. The duration of treatment in the methadone programme was on average 18 months (median, quartiles 0-42.5). Consent to participate in the study was voluntary and expressed in writing. Patients were informed that all data they provided in the questionnaire was confidential and served scientific purposes. A detailed study protocol was accepted by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (No. KB 180/2011).

Pain was assessed using **the Brief Pain Inventory (BPI)**¹ [12] (Polish adaptation by Leppert and Majkowicz). Study participants were divided into two groups, differentiated by experience of pain, assessed on the basis of the first BPI question: *Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these kinds of pain today?*

In addition, general health was assessed using **the Short Form 36 Health Survey Questionnaire** developed by Ware *et al.* (Polish adaptation by Jan Tylko) [14], which groups symptoms in eight subscales: 1) general health, 2) vitality, 3) social functioning, 4) mental health, 5) role emotional (role limitations due to emotional problems), 6) physical functioning, 7) role physical (role limitations due to physical health problems) and 8) bodily pain. Particular attention was paid to the aspect of experienced pain. The actual questionnaire includes, among others, questions like: *How much bodily pain have you had during the past 4 weeks? During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work?*

The study analysed other factors that may be related to the perception of pain and its impact on health and social functioning like: suicide attempts and ideation – **Beck Scale for Suicide Ideation (BSS)** by Beck *et al.* [15] and **Suicide Intent Scale (SIS)** by Beck *et al.* [16] (Polish adaptation of two Beck's scales by Młodożeniec and Jarema), alcohol dependence – screening test for diagnosing alcohol dependence **MAST** (Mich-

Spośród 300 pacjentów objętych w tym czasie leczeniem 21% nie wyraziło zgody na udział w badaniu. Do analizy włączono pacjentów w wieku 18–55 lat spełniających kryteria uzależnienia opioidowego wg ICD-10 [13]. Kryteriami wykluczenia z badania były natomiast: brak zdolności do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu oraz stan intoksykacji w momencie rekrutacji. Długość leczenia pacjentów w programie metadonowym wynosiła średnio 18 miesięcy (mediana, kwartyle 0–42,5). Zgoda na udział w badaniu była dobrowolna, wyrażona przez uczestników w formie pisemnej. Pacjenci zostali poinformowani, że wszystkie dane podane przez nich w kwestionariuszu są poufne i służą celom naukowym. Szczegółowy protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr KB 180/2011).

Do oceny bólu posłużył **Krótki Kwestionariusz Bólu (BPI)**¹ [12] (w polskiej adaptacji Lepperta i Majkowicza). Uczestnicy badania zostali podzieleni na dwie grupy zróżnicowane ze względu na odczuwanie bólu, oceniane na podstawie pierwszego pytania BPI: *W ciągu naszego życia większość z nas od czasu do czasu odczuwa ból (np. niewielkie bóle głowy, skręcenia stawów oraz bóle zębów). Czy odczuwał Pan dzisiaj inny rodzaj bólu niż wyżej wymienione rodzaje codziennego bólu?*

Ponadto oceniano ogólny stan zdrowia, stosując **Kwestionariusz Oceny Jakości Życia (SF-36)** autorstwa Ware i wsp. (w polskiej adaptacji Jana Tylko) [14], który grupuje objawy w ośmiu podskalach: 1) ogólna ocena zdrowia, 2) witalność, 3) funkcjonowanie społeczne, 4) ocena zdrowia psychicznego, 5) ograniczenia z powodów emocjonalnych w pełnieniu ról, 6) wykonywanie czynności wymagających aktywności ruchowej, 7) ograniczenia z powodów somatycznych w pełnieniu ról, 8) ból. Szczególną uwagę zwracano na aspekt odczuwania bólu. Kwestionariusz zawiera m.in. następujące pytania: *Jak bardzo odczuwał Pan ból fizyczny w ciągu ostatnich 4 tygodni? Jak bardzo w ciągu ostatnich 4 tygodni ból przeszkadzał Panu w normalnej pracy?*

W badaniu analizowano inne czynniki mogące mieć związek z odczuwaniem bólu i jego wpływem na funkcjonowanie zdrowotne i społeczne, takie jak: próby i tendencje samobójcze – **Skala Samobójczych Ideacji Becka i wsp. (BSS)** [15] i **Skala Intencji Samobójczych Becka i wsp. (SIS)** [16] (polską adaptację obu skal Becka i wsp. opracowali Młodo-

¹ The Pain Research Group of the WHO Collaborating Centre for Symptom Evaluation in Cancer Care (University of Texas, USA) has developed the Brief Pain Inventory (BPI).

¹ Krótki Kwestionariusz Bólu (BPI) został opracowany przez Zespół Badań nad Bólem WHO Collaborating Centre for Symptom Evaluation in Cancer Care (University of Texas, USA).

igan Alcoholism Screening Test) [17] (Polish adaptation by Falicki *et al.*), occurrence of depressive syndrome symptoms – **Patient's Health Questionnaire-9 (PHQ-9)** [18] (validation of the Polish translation by Tomaszewski *et al.*) and impulsiveness – **Barratt Impulsiveness Scale (BIS)** [19] (Polish adaptation by Grzesiak, Beszłej and Szechiński).

In addition, the patients completed a questionnaire for their demographic data, economic status, social functioning, physical disorders, psychiatric treatment and suicide attempts. The questionnaire also included 5 questions about family issues (like alcohol dependence and mental illness) and the experience of serious physical abuse related to fear for one's own life prior to 18 years of age.

In the statistical analysis, pain was considered as the main variable based on the first BPI question. The Chi-square test for categorical variables was used to analyse the differences between opioid-dependent patients reporting pain and those that did not report pain. The Mann-Whitney test was used to examine the significance of the differences between two continuous variables of non-parametric distribution confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test. Differences were considered statistically significant if the *p*-value obtained was smaller than the assumed level of significance $p \leq 0.05$. The statistical package SPSS 20.0 was used for the analysis.

■ RESULTS

In the population of 237 opioid substitution therapy programme patients was 71.3% (169 patients) male with an average age of 34 years (median, quartiles 31-36, Table I).

Prevalence of pain in opioid dependent patients

The study recorded 130 patients (54.9%) who reported pain. Pain perception assessed using BPI was correlated with the subscale SF-36 concerning bodily pain ($U = 4111.5$, $p < 0.0001$).

Analysis of the relation between pain symptoms and social functioning

Analysis did not reveal any differences in pain perception with regard to gender or age, educa-

żeniec i Jarema), uzależnienie od alkoholu – przesiewowy test diagnozujący uzależnienie od alkoholu MAST [17] (w polskiej adaptacji Falickiego i wsp.), występowanie objawów zespołu depresyjnego – **Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9)** [18] (walidację polskiego tłumaczenia przeprowadzili Tomaszewski i wsp.), oraz impulsywność – **Skala Impulsywności Barratta (BIS)** [19] (polska adaptacja Grzesiak, Beszłej i Szechiński).

Dodatkowo pacjenci wypełnili kwestionariusz dotyczący danych demograficznych, statusu ekonomicznego, funkcjonowania społecznego, chorób somatycznych, leczenia psychiatrycznego oraz prób samobójczych. Kwestionariusz zawierał także 5 pytań na temat obciążeń rodzinnych (np. uzależnienia od alkoholu i chorób psychicznych) oraz doświadczenia przed ukończeniem 18. roku życia poważnej przemocy fizycznej związanej ze strachem o własne życie.

W analizie statystycznej jako główną zmienną przyjęto odczuwanie bólu na podstawie pierwszego pytania BPI. Analizując różnice między pacjentami uzależnionymi od opioidów zgłaszającymi dolegliwości bólowe i pacjentami niepotwierdzającymi takich dolegliwości, zastosowano test χ^2 dla zmiennych kategoriowych. Do zbadania istotności różnic między dwiema zmiennymi ciągłymi, w przypadku rozkładu nieparametrycznego stwierdzonego testem Kołmogorowa-Smirnowa, wykorzystano test Manna-Whitneya. Różnice uznano za istotne statystycznie, jeśli otrzymana wartość *p* była mniejsza niż przyjęty poziom istotności $p \leq 0,05$. Do analizy został użyty pakiet statystyczny SPSS 20.0.

■ WYNIKI

Wśród 237 osób uzależnionych od opioidów i leczonych substytucyjnie w programie metadonowym 71,3% (169 osób) stanowili mężczyźni, a średnia wieku wynosiła 34 lata (mediana; kwartyle: 31–36, tabela I).

Rozpowszechnienie bólu u pacjentów uzależnionych od opioidów

W przeprowadzonym badaniu 130 pacjentów (54,9%) zgłaszało dolegliwości bólowe. Odczuwanie bólu oceniane przy użyciu BPI było skorelowane z podskalą SF-36 dotyczącą dolegliwości bólowych ($U = 4111,5$; $p < 0,0001$).

Analiza związku między dolegliwościami bólowymi a funkcjonowaniem społecznym

Podczas analizy nie zauważono istotnych statystycznie różnic w odczuwaniu bólu w zależności

Table I. The socio-demographic characteristics and legal issues of study group of opioid-dependent patients stratified by the presence or lack of pain**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy pacjentów uzależnionych od opioidów (zmienne socjodemograficzne i sytuacja prawna) z podziałem pod względem odczuwania bólu

Analysed characteristics Analizowane zmienne		Study group Badana grupa N = 237	Presence of pain Obecność bólu n = 130	Lack of pain Brak bólu n = 107	p-value Wartość p
Age (years); median, IQR Wiek; mediana (kwartyle)		34 (31-36)	34 (31-36)	33 (31-36)	0.512
Gender/Płeć, n (%)	Male/Męska	169 (71.3)	90 (53.3)	79 (46.7)	0.473
	Female/Żeńska	68 (28.7)	40 (58.8)	28 (41.2)	
Marriage or common-law marriage Żonaty lub w konkubinacie, n (%) Data of/Dane od/233 persons/osób	Yes/Tak	77 (33.0)	46 (59.7)	31 (40.3)	0.401
	No/Nie	156 (67.0)	83 (53.2)	73 (46.8)	
Profession/Zawód wyuczony, n (%)	Yes/Tak	127 (53.6)	75 (59.1)	52 (40.9)	0.191
	No/Nie	110 (46.4)	55 (50.0)	55 (50.0)	
Remuneration received Otrzymywanie wynagrodzenia, n (%)	Yes/Tak	114 (48.1)	64 (56.1)	50 (43.9)	0.794
	No/Nie	123 (51.9)	66 (53.7)	57 (46.3)	
Illegal source of income Nielegalne źródło utrzymania, n (%) Data of/Dane od/236 persons/osób	Yes/Tak	95 (40.25)	55 (57.9)	40 (42.1)	0.422
	No/Nie	141 (59.75)	75 (53.2)	66 (46.8)	
12 or more years of school 12 lub więcej lat edukacji, n (%) Data of/Dane od/234 persons/osób	Yes/Tak	82 (35.0)	46 (56.1)	36 (43.9)	0.891
	No/Nie	152 (65.0)	83 (54.6)	69 (45.4)	
Prison sentence Pozbawienie wolności, n (%)	Yes/Tak	132 (55.7)	70 (53.0)	62 (47.0)	0.599
	No/Nie	105 (44.3)	60 (57.1)	45 (42.9)	
Ongoing trials Sprawy karne w toku, n (%)	Yes/Tak	94 (39.7)	48 (51.1)	46 (48.9)	0.354
	No/Nie	143 (60.3)	82 (57.3)	61 (42.7)	

IQR – interquartile range

tion, social and legal situation (Table I). However, there was a relationship between pain perception, confirmed by patients based on the BPI scale and physical functioning (SF-36 subscale, $U = 5148$, $p = 0.001$) and role limitation due to physical health (SF-36 subscale, $U = 4421$; $p < 0.0001$, Table II).

Analysis of the relation between pain symptoms and mental and physical health

Psychiatric treatment was not more common in those reporting pain. Only 15.4% of the participants experiencing pain were treated in mental health clinics, and 11.5% had ever required hospitalisation in a psychiatric ward. People experiencing pain more often attempted suicide ($p = 0.003$). Patients with pain symptoms scored higher on the BSS ($U = 5555.5$, $p = 0.005$) and SIS scales ($U = 1337.5$, $p = 0.045$). There was no relationship between pain and the severity of depressive symp-

od płci czy wieku, wykształcenia, sytuacji społecznej i prawnej (tabela I). Odnotowano natomiast istotny związek między odczuwaniem bólu, potwierdzanym przez pacjentów na podstawie skali BPI, a funkcjonowaniem fizycznym (podskala SF-36; $U = 5148$; $p = 0,001$) i ograniczeniami fizycznymi w pełnieniu ról (podskala SF-36; $U = 4421$; $p < 0,0001$, tabela II).

Analiza związku między dolegliwościami bólowymi a zdrowiem psychicznym i somatycznym

Pacjenci relacjonujący dolegliwości bólowe nie byli częściej leczeni psychiatrycznie – tylko 15,4% uczestników badania odczuwających ból było leczonych w poradni zdrowia psychicznego, a 11,5% kiedykolwiek wymagało hospitalizacji w szpitalu psychiatrycznym. Osoby odczuwające ból częściej podejmowały próby samobójcze ($p = 0,003$). Pacjenci z objawami bólowymi uzyskali więcej punktów w skali BSS ($U = 5555,5$; $p = 0,005$) oraz skali

Table II. Mental and somatic disorders in the study group of opioid-dependent patients stratified by the presence or lack of pain

Tabela II. Charakterystyka badanej grupy pacjentów uzależnionych od opioidów (stan zdrowia psychicznego i somatycznego) z podziałem pod względem odczuwania bólu

Analysed characteristics Analizowane zmienne	Study group Badana grupa N = 237	Presence of pain Obecność bólu n = 130	Lack of pain Brak bólu n = 107	p-value Wartość p
Bodily pain (SF36); median, IQR Ból (SF36); mediana (kwartyle)	42 (32-64)	41 (22-51)	51 (41-100)	< 0.0001
Physical functioning (SF36); median, IQR Funkcjonowanie fizyczne (SF36); mediana (kwartyle)	80 (60-95)	75 (50-91.25)	90 (70-95)	0.001
Role physical (SF36); median, IQR Ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról (SF36); mediana (kwartyle)	75 (0-100)	75 (50-91)	90 (70-95)	< 0.0001
Role emotional (SF36); median, IQR Ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról (SF36); mediana (kwartyle)	100 (0-100)	66.67 (0-100)	100 (33.33-100)	0.042
Vitality (SF36); median, IQR Witalność (SF36); mediana (kwartyle)	50 (35-55)	47.5 (35-56.25)	50 (40-55)	0.475
Social functioning (SF36); median, IQR Funkcjonowanie społeczne (SF36); mediana (kwartyle)	50 (37.5-62.5)	50 (37.5-62.5)	50 (37.5-62.5)	0.167
Mental health (SF36); median, IQR Ocena zdrowia psychicznego (SF36); mediana (kwartyle)	56 (40-68)	54 (44-68)	56 (32-68)	0.499
General health (SF36); median, IQR Ogólna ocena zdrowia (SF36); mediana (kwartyle)	57 (42-62)	55 (42-62)	57 (45-65)	0.630
Suicide intent scale (SIS); median, IQR Skala intencji samobójczych (SIS); mediana (kwartyle)	9 (0-14)	10.5 (5-15)	7.5 (0-13.25)	0.045
Beck suicidal ideation scale (BSS); median, IQR Skala samobójczych ideacji Becka (BSS); mediana (kwartyle)	1 (0-10)	4.5 (0-13.25)	0 (0-9)	0.005
Depressive symptoms (PHQ-9); median, IQR Objawy depresyjne (PHQ-9); mediana (kwartyle)	10 (6-16)	13 (8-18)	12 (7-18)	0.381
Severity of alcohol dependence (MAST); median, IQR Nasilenie uzależnienia od alkoholu (MAST); mediana (kwartyle)	13 (10-22)	15 (10-26)	13 (9-19)	0.051
Impulsiveness (BIS); median, IQR Impulsywność (BIS); mediana (kwartyle)	65 (61-70)	66 (63-70)	65 (61-69)	0.324
Current dose of methadone (mg); median, IQR Obecna dawka metadonu (mg); mediana (kwartyle)	50 (55-90)	70 (50-90)	75 (60-90)	0.265
Attempted suicide Próba samobójcza n (%)	Yes/Tak	94 (39.7)	63 (67.0)	0.003
	No/Nie	143 (60.3)	67 (46.9)	
Ambulatory psychiatric treatment Leczenie psychiatryczne w poradni zdrowia psychicznego, n (%)	Yes/Tak	32 (13.5)	20 (62.5)	0.446
	No/Nie	205 (86.5)	110 (53.7)	
Hospitalisation due to somatic causes Leczenie szpitalne z powodów somatycznych, n (%)	Yes/Tak	92 (38.8)	56 (60.9)	0.144
	No/Nie	145 (61.2)	74 (51.0)	
Presence of somatic diseases Obecność chorób somatycznych, n (%) Data of/Dane od/236 persons/osób	Yes/Tak	61 (25.8)	37 (60.7)	0.299
	No/Nie	175 (74.2)	92 (52.6)	
Intake of medicine Przyjmowanie leków, n (%)	Yes/Tak	69 (29.1)	43 (62.3)	0.153
	No/Nie	168 (70.9)	87 (51.8)	

Table II. Cont.

Tabela II. Cd.

Analysed characteristics Analizowane zmienne		Study group Badana grupa N = 237	Presence of pain Obecność bólu n = 130	Lack of pain Brak bólu n = 107	p-value Wartość p
Experienced physical violence to the point of one's fear for their life Doświadczenie przemocy fizycznej powodującej obawę o życie, n (%)	Yes/Tak	57 (24.1)	43 (75.4)	14 (24.6)	< 0.001
	No/Nie	180 (75.9)	87 (48.3)	93 (51.7)	
Sexual abuse Kontakty seksualne wbrew woli, n (%)	Yes/Tak	27 (11.4)	19 (70.4)	7 (29.6)	0.102
	No/Nie	210 (88.6)	111 (52.9)	99 (47.1)	

Values/wartości $p < 0.05$ were bolded/wytluszczono; IQR: Interquartile range

toms, however the correlation between the perception of pain and a higher score achieved by patients in the SF-36 subscale regarding role limitations because of emotional problems was found ($U = 5914.5$, $p = 0.042$).

The presented study found that people who currently report pain more often experience serious physical abuse related to the fear for one's own life prior to the age of 18 ($p < 0.001$). Among the families of patients, however, no statistically significant differences were found regarding alcohol and drug dependence, psychiatric treatment or suicide attempts.

Interestingly, there were no differences in methadone dose levels between the study groups. People experiencing pain more often experienced symptoms of alcohol dependence evaluated on the basis of MAST results ($U = 5934$, $p = 0.051$).

Only 25.8% of the study participants confirmed the occurrence of physical illness and 70.9% did not take any medications, including analgesics. There was no relationship between pain and the occurrence of physical diseases or receiving medication.

■ DISCUSSION

The results of the presented study confirm previous reports about the widespread prevalence of the experience of pain in the population of substitution programme therapy patients. Over half of the study participants confirmed pain, which significantly exceeds the prevalence of pain detected in the general population (31%) [5]. Opioid dependent patients in methadone substitution treatment do not receive

SIS ($U = 1337.5$; $p = 0.045$). Nie stwierdzono, by nasilenie objawów depresyjnych miało związek z bólem, odnotowano natomiast korelację między odczuwaniem bólu a wyższym wynikiem osiąganym przez pacjentów w podskali SF-36 dotyczącej ograniczeń emocjonalnych w pełnieniu ról ($U = 5914.5$; $p = 0.042$).

W prezentowanym badaniu stwierdzono, że wobec osób zgłaszających obecnie dolegliwości bólowe częściej stosowano przed ukończeniem 18. roku życia poważną przemoc fizyczną związaną ze strachem o własne życie ($p < 0,001$). Wśród rodzin pacjentów nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic dotyczących uzależnienia od alkoholu i narkotyków, leczenia psychiatrycznego czy prób samobójczych.

Co ciekawe, między badanymi grupami nie wykazano różnic w wielkości dawek metadonu. Natomiast u osób odczuwających ból częściej występowały objawy uzależnienia od alkoholu oceniane na podstawie wyników w skali MAST ($U = 5934$; $p = 0,051$).

Tylko 25,8% uczestników badania potwierdziło występowanie u nich choroby somatycznej, a aż 70,9% nie przyjmowało żadnych leków, w tym leków przeciwbólowych. Nie stwierdzono związku pomiędzy bólem a występowaniem chorób somatycznych czy przyjmowaniem leków.

■ OMÓWIENIE

Wyniki prezentowanego badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia o szerokim rozpowszechnieniu odczuwania bólu w populacji pacjentów leczonych w programach substytucyjnych. Ponad połowa uczestników badania zgłaszała dolegliwości bólowe, co znacznie przewyższa rozpowszechnienie bólu stwierdzone na podstawie badania populacji ogólnej (31%) [5]. Pacjenci uzależnieni od opioidów i leczenia

effective analgesic therapy. In our study, out of 130 patients who complained of pain, only 33.1% received other medications, including analgesics. Treatment of pain among these people is particularly difficult due to the increased sensitivity to pain resulting from chronic opioid use. Methadone has a strong analgesic effect, but contrary to expectations, this study did not detect a relationship between methadone dose and experienced pain. Similar results indicating inadequate pain treatment have been described by Nordmann *et al.* [11]. In their work, 168 patients in methadone therapy reported experiencing pain during at least one visit, and only 46.9% of them took analgesics. In this study, methadone was indicated as a factor reducing the intensity of pain among opioid dependent patients.

It has been repeatedly emphasised in the available literature that pain has a negative impact on a number of aspects of substitution treatment patients' lives, including worse general quality of life [20-22]. In the presented study, patients also significantly assessed their quality of life as worse, specifically in terms of the impact of pain on daily activities or work as a result of inferior physical health.

The analysis of the impact of pain on mental health carried out in the presented study revealed a particularly significant relation to suicidal behaviour. Suicide is a complex phenomenon associated with biological, social and psychological risk factors. One of the proven risk factors is the experience of pain. In 1993, Shneidman recognised people experiencing psychological pain (*psychache*) as particularly vulnerable to suicide attempts [23]. Ten years later Orbach *et al.* stated that patients who had attempted suicide are more likely to suffer from *psychache* than other patients [24]. There is also a higher risk of suicide among those suffering physical pain. Meta-analyses conducted among patients experiencing any type of physical pain showed they are at higher risk of committing suicide [25, 26]. Our own study revealed that patients experiencing pain scored significantly more points in BSS and SIS scales, and 48.5% had attempted suicide at least once in their lifetime. The results of the presented study, similarly to previous studies analysing methadone maintenance treatment patients, indicate that there is a higher risk of suicidal behaviour in this group [11, 27]. These find-

substytucyjnie metadonem nie otrzymują skutecznej terapii przeciwbólowej. W naszym badaniu spośród 130 pacjentów skarżących się na dolegliwości bólowe tylko 33,1% przyjmowało inne leki, w tym leki przeciwbólowe. Leczenie dolegliwości bólowych wśród tych osób jest szczególnie trudne, m.in. ze względu na zwiększoną wrażliwość na odczuwanie bólu w wyniku przewlekłego przyjmowania opioidów. Metadon ma silne działanie przeciwbólowe, jednak – wbrew oczekiwaniom – nie wykazaliśmy w prezentowanym badaniu związku między przyjmowaną dawką metadonu a odczuwaniem bólu. Podobne wyniki wskazujące na nieadekwatne leczenie bólu zostały opisane przez Nordmann i wsp. [11]. W ich pracy 168 pacjentów w terapii metadonowej zgłaszało odczuwanie bólu na przynajmniej jednej wizycie, a tylko 46,9% z nich przyjmowało leki analgetyczne. W tym badaniu metadon został wskazany jako czynnik redukujący natężenie bólu wśród pacjentów uzależnionych od opioidów.

W dostępnym piśmiennictwie wielokrotnie podkreślano negatywny wpływ odczuwania bólu na szereg aspektów funkcjonowania pacjentów leczonych w programach substytucyjnych, w tym na gorszą jakość ich życia [20-22]. W przedstawianym badaniu pacjenci również istotnie gorzej oceniali swoją jakość życia, szczególnie pod kątem wpływu bólu na problemy związane z codzienną aktywnością lub pracą, będące wynikiem gorszego stanu zdrowia fizycznego.

Przeprowadzona w prezentowanym badaniu analiza wpływu odczuwania bólu na zdrowie psychiczne ujawniła szczególnie istotny związek z zachowaniami samobójczymi. Samobójstwa są kompleksowym zjawiskiem związanym z biologicznymi, społecznymi i psychologicznymi czynnikami ryzyka. Jednym z udowodnionych czynników ryzyka jest odczuwanie bólu – w 1993 roku Shneidman uznał osoby odczuwające ból psychiczny (*psychache*) jako szczególnie narażone na próby samobójcze [23]. Dziesięć lat później Orbach i wsp. stwierdzili, że pacjenci po próbach samobójczych silniej odczuwają ból psychiczny niż inni pacjenci [24]. Z większym prawdopodobieństwem popełnienia samobójstwa jest związany także ból fizyczny. W metaanalizach przeprowadzanych wśród pacjentów odczuwających jakikolwiek rodzaj bólu fizycznego wykazano, że są oni w grupie zwiększonego ryzyka popełnienia samobójstwa [25, 26]. W badaniu własnym pacjenci odczuwający ból uzyskali istotnie więcej punktów w skalach BSS i SIS, a 48,5% z nich podjęło przynajmniej raz w ciągu życia próbę samobójczą. Wyniki

ings underline the requirement of conducting routine pain and suicidal risk assessment as part of the substitution treatment programmes.

Violence in childhood is indicated as one of the possible causes of dependence developing in the future [28]. The results of this study confirm this hypothesis, because 33% of substitution treatment patients suffering pain had experienced physical abuse associated with fear for their own lives in the past. In addition, the percentage of people experiencing violence was significantly greater among patients experiencing pain than in the group not reporting these ailments. In the literature, frequent cases of exposure to physical abuse in childhood among people alcohol or opioid dependent have also been described. In the work of Brems *et al.*, based on an analysis of a group of 556 men and 274 women in detoxification treatment, over 20% of men and over 50% of women reported physical violence or sexual abuse before reaching adulthood [29]. As has been proved, exposure to violence is also associated with a greater likelihood of developing chronic pain-related illnesses. Children experiencing violence already at the age of adolescence feel pain, especially of the back and head. They develop mental disorders more often, which may be related to exposure to violence [30]. Maltreatment affects the development of the central nervous system depending on the time of exposure to violence and its type. Reduced hippocampus volume, disturbances in the development of key neural pathways and changes in the development of sensory systems conducting and modulating stress stimuli have been reported [31].

Chronic pain is indicated as one of the factors influencing of worse results scored by patients in memory and emotion control scales [32]. Confirmation of this thesis was observed in this study presented as patients reporting pain achieved significantly higher scores in the SF-36 subscale regarding role limitations because of emotional problems. The literature also described emotional functioning (especially in the aspect of anxiety and depression) as a mediator combining pain and difficulties in adolescence [33].

Study limitations. Our research tools were mostly self-assessment tests. However, they were also routinely used in similar previous work. The pain assessment of patients covered a short period; in the case of BPI, it was 1 day, whereas

prezentowanego badania, podobnie jak wcześniejsze prace analizujące pacjentów uzależnionych od opioidów leczonych w terapii metadonowej, wskazują, że w tej grupie istnieje zdecydowanie większe ryzyko zachowań samobójczych [11, 27]. Wiąże się to z potrzebą prowadzenia, w ramach leczenia w programach substytucyjnych, rutynowej oceny bólu i ryzyka zachowań samobójczych.

Przemoc w dzieciństwie jest wskazywana jako jedna z możliwych przyczyn rozwoju uzależnień w przyszłości [28]. Wyniki niniejszego badania potwierdzają tę hipotezę, ponieważ 33% pacjentów odczuwających ból i leczonych substytucyjnie doświadczyło w przeszłości przemocy fizycznej związanej ze strachem o własne życie. Ponadto odsetek osób doświadczających przemocy był istotnie większy wśród pacjentów doświadczających bólu niż w grupie niezgłaszającej tych dolegliwości. W literaturze również opisywano częste przypadki narażenia na przemoc fizyczną w dzieciństwie wśród osób uzależnionych od alkoholu lub opioidów. W pracy Brems i wsp., opartej na analizie grupy 556 mężczyzn i 274 kobiet leczonych detoksykacyjnie, ponad 20% mężczyzn i ponad 50% kobiet relacjonowało przemoc fizyczną lub molestowanie seksualne przed osiągnięciem pełnoletności [29]. Jak dowiedziono, ekspozycja na przemoc jest także związana z większym prawdopodobieństwem rozwinięcia chorób przewlekłych związanych z bólem. Dzieci doświadczające przemocy już w wieku dorastania odczuwają ból, szczególnie pleców i głowy. Częściej rozwijają się u nich zaburzenia psychiczne, których podłożem może być ekspozycja na przemoc [30]. Maltretowanie wpływa na rozwój ośrodkowego układu nerwowego w stopniu zależnym od typu i czasu narażenia na przemoc. Opisywano zmniejszenie objętości hipokampa, zaburzenia rozwoju kluczowych szlaków nerwowych oraz zmiany w rozwoju układów sensorycznych, przewodzących i modulujących bodźce stresowe [31].

Przewlekły ból jest wskazywany jako jeden z czynników wpływających na osiągnięcie przez pacjentów gorszych wyników w skalach oceniających pamięć oraz kontrolę emocji [32]. Potwierdzenie tej tezy zostało zaobserwowane w prezentowanym przez nas badaniu – pacjenci zgłaszający dolegliwości bólowe osiągnęli istotnie wyższe wyniki w podskali SF-36 dotyczącej ograniczeń w pełnieniu ról z powodów emocjonalnych. W piśmiennictwie opisywano także funkcjonowanie emocjonalne (szczególnie w aspekcie lęku i depresji) jako mediator łączący ból i trudności okresu dorastania [33].

SF-36 was the last 4 weeks. Due to the adopted methodology, the study did not include an accurate description of the pain itself, its length, recurrence and location. The above-mentioned information would certainly extend our knowledge about the conditions described. It is advisable to conduct further detailed research on this issue.

■ CONCLUSIONS

This study made it possible to analyse the correlation between the perception of pain in patients dependent to opioids and their mental and physical health and social functioning. The results we obtained are largely in line with that of research carried out in other countries. They indicate inadequate pain analgesia, which leads to worsening quality of life and more frequent suicide attempts.

To the best of our knowledge, this is the first work analysing pain and its clinical implications carried out on a Polish population of opioid dependent patients treated in methadone maintenance programme. The results of the presented study indicate the necessity of systematic assessment and monitoring of pain perception in patients in substitution therapy. Effective pain therapy is undoubtedly difficult in this population due to the above described mechanisms. However, it can significantly improve their quality of life, e.g. by reducing the physical and emotional limitations in performing social roles. It can also reduce the risk of suicidal behaviour and the likelihood of developing alcohol dependence. The presented study also underlines once again the need to intensify preventive and therapeutic activities counteracting the use of various forms of violence against minors.

Ograniczenia badania. Zastosowane przez nas narzędzia badawcze były w większości testami samooceny. Niemniej były one także rutynowo wykorzystywane w podobnych pracach. Ocena dolegliwości bólowych pacjentów dotyczyła krótkiego okresu – w BPI był to 1 dzień, natomiast w SF-36 ostatnie 4 tygodnie. Ze względu na przyjętą metodologię badanie nie obejmowało dokładnego opisu bólu, długości jego występowania, nawrotowości, umiejscowienia. Wyżej wymienione informacje z pewnością rozszerzyłyby naszą wiedzę o opisywanych dolegliwościach. Wskazane jest przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań dotyczących tego zagadnienia.

■ WNIOSKI

Przeprowadzone badanie umożliwiło analizę korelacji między odczuwaniem bólu przez pacjentów uzależnionych od opioidów a stanem ich zdrowia psychicznego i somatycznego oraz funkcjonowaniem społecznym. Uzyskane przez nas wyniki są w znacznej części zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w innych krajach. Wskazują na nieadekwatną analgezję dolegliwości bólowych, co prowadzi do pogorszenia jakości życia i częstszych prób samobójczych.

Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą jest to pierwsza praca analizująca dolegliwości bólowe i ich implikacje kliniczne przeprowadzona na polskiej populacji pacjentów uzależnionych od opioidów, leczonych w programie metadonowym. Wyniki prezentowanej pracy wskazują na konieczność systematycznej oceny i monitorowania odczuwania bólu wśród pacjentów leczonych substytucyjnie. Skuteczna terapia bólu jest niewątpliwie trudna w tej populacji ze względu na opisane wyżej mechanizmy, jednak może w istotny sposób poprawić jakość życia badanych, np. przez zmniejszenie ograniczeń fizycznych i emocjonalnych w pełnieniu ról społecznych. Może też zmniejszyć ryzyko zachowań samobójczych oraz prawdopodobieństwo rozwoju uzależnienia od alkoholu. W prezentowanych badaniach podkreśla się, po raz kolejny, potrzebę zintensyfikowania działań prewencyjnych i terapeutycznych zapobiegających stosowaniu różnych form przemocy wobec nieletnich.

Conflict of interest/Konflikt interesów

None declared./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

None declared./Nie zadeklarowano.

Ethics/Etyka

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, EU Directive (210/63/EU) on protection of animals used for scientific purposes, Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Treści przedstawione w pracy są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, dyrektywami UE dotyczącymi ochrony zwierząt używanych do celów naukowych, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 roku.

References/Piśmiennictwo

1. Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of methadone: clinical and forensic toxicological implications and variability of dose response. *Drug Metab Rev* 2016; 48(4): 568-76.
2. *Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings*. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Charmast J. Leczenie substytucyjne na receptę – dlaczego, jak i dla kogo. *Serwis Informacyjny Uzależnienia* 2017; 2(78): 6-12.
4. Dhingra L, Perlman DC, Masson C, Chen J, McKnight C, Jordan AE, et al. Longitudinal analysis of pain and illicit drug use behaviors in outpatients on methadone maintenance. *Drug Alcohol Depend* 2015; 149: 285-9.
5. Eyster EC. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict* 2013; 22(1): 75-83.
6. Magiera MW, Strzelecki L. Hiperalgecja opioidowa – praktyczny problem w terapii bólów u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine* 2013; 5(3): 88-92.
7. Huxtable CA, Roberts LJ, Somogyi AA, MacIntyre PE. Acute pain management in opioid-tolerant patients: a growing challenge. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39(5): 804-23.
8. Larson MJ, Paasche-Orlow M, Cheng DM, Lloyd-Travaglini C, Saitz R, Samet JH. Persistent pain is associated with substance use after detoxification: a prospective cohort analysis. *Addiction* 2007; 102(5): 752-60.
9. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 2003; 289(18): 2370-8.
10. Dhingra L, Masson C, Perlman DC, Seewald RM, Katz J, McKnight C, et al. *Epidemiology of pain among outpatients in methadone maintenance treatment programs*. *Drug Alcohol Depend* 2013; 128(1-2): 161-5.
11. Nordmann S, Vilotitch A, Lions C, Michel L, Mora M, Spire B, et al. *Pain in methadone patients: Time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial)*. *PLoS One* 2017; 12(5): e0176288.
12. Cleland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2): 129-38.
13. Wołyńczyk-Gmaj D, Różańska-Walędziak A, Ufnal M, Ziemka S, Gmaj B, Januszko P, et al. Insomnia determinants in the third trimester of pregnancy. *J Sleep Res* 2016; 25 (Suppl 1): 212.
14. Ware JE. *SF-36 health survey: manual and interpretation guide*. Boston, MA: New England Medical Center, Health Institute; 1993.

15. Beck AT, Steer RA. *Beck Scale for Suicide Ideation (BSS)*. Bloomington: Pearson; 1993.
16. Beck AT, Schuyler D, Herman I. Development of suicidal intent scales. Beck AT, Resnik HL, Lettieri DJ (eds.). *The prediction of suicide*. Oxford: Charles Press Publishers; 1974.
17. Selzer ML. The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 1971; 127(12): 1653-8.
18. Wittkampf KA, Naeije L, Schene AH, Huysen J, van Weert HC. Diagnostic accuracy of the mood module of the Patient Health Questionnaire: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(5): 388-95.
19. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995; 51(6): 768-74.
20. Lapane KL, Quilliam BJ, Benson C, Chow W, Kim MS. Impact of noncancer pain on health-related quality of life. *Pain Pract* 2015; 15(4): 333-42.
21. Scholich SL, Hallner D, Wittenberg RH, Hasenbring MI, Rusu AC. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain. *Disabil Rehabil* 2012; 34(23): 1993-2000.
22. Almeida JG, Braga PE, Lotufo Neto F, Pimenta CA. Chronic pain and quality of life in schizophrenic patients. *Braz J Psychiatry* 2013; 35(1): 13-20.
23. Shneidman ES. Suicide as psychache. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(3): 145-7.
24. Orbach I, Mikulincer M, Gilboa-Schechtman E, Sirota P. Mental pain and its relationship to suicidality and life meaning. *Suicide Life Threat Behav* 2003; 33(3): 231-41.
25. Calati R, Laglaoui Bakhiyi C, Artero S, Ilgen M, Courtet P. The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *J Psychiatr Res* 2015; 71: 16-32.
26. Calati R, Artero S, Courtet P, Lopez-Castroman J. Framing the impact of physical pain on suicide attempts. A reply to Stubbs. *J Psychiatr Res* 2016; 72: 102-3.
27. Michel L, Lions C, Maradan G, Mora M, Marcellin F, Morel A, et al. Suicidal risk among patients enrolled in methadone maintenance treatment: HCV status and implications for suicide prevention (ANRS Methaville). *Compr Psychiatry* 2015; 62: 123-31.
28. Wang Z, Du J, Sun H, Wu H, Xiao Z, Zhao M. Patterns of childhood trauma and psychological distress among injecting heroin users in China. *PLoS One* 2010; 5(12): e15882.
29. Brems C, Johnson ME, Neal D, Freeman M. Childhood abuse history and substance use among men and women receiving detoxification services. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2004; 30(4): 799-821.
30. McLaughlin KA, Basu A, Walsh K, Slopen N, Sumner JA, Koenen KC, et al. Childhood Exposure to Violence and Chronic Physical Conditions in a National Sample of US Adolescents. *Psychosom Med* 2016; 78(9): 1072-83.
31. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(10): 652-66.
32. Baker KS, Gibson S, Georgiou-Karistianis N, Roth RM, Giummarra MJ. Everyday Executive Functioning in Chronic Pain: Specific Deficits in Working Memory and Emotion Control, Predicted by Mood, Medications, and Pain Interference. *Clin J Pain* 2016; 32(8): 673-80.
33. Chan SF, Connelly M, Wallace DP. The Relationship Between Pain Characteristics, Peer Difficulties, and Emotional Functioning Among Adolescents Seeking Treatment for Chronic Pain: A Test of Mediational Models. *J Pediatr Psychol* 2017; 42(9): 941-51.

