

Komplexní účinek antidepresiv a bolest

MUDr. Marek Páv

Psychiatrická léčebna Horní Beřkovice

Bolest a deprese jsou stavy, které jsou ovlivněny funkcí serotonergního a noradrenergického systému. V léčbě obou stavů jsou účinné léky ovlivňující oba neurotransmiterové systémy. V rozvoji chronické bolesti se kromě změn v neuronálních okruzích účastní i aktivace gliových buněk, která může přetrvávat i po odeznění akutního bolestivého stimulu a podílet se na chronifikaci bolesti. Antidepresiva ovlivňují afektivní a kognitivní komponentu bolesti a depresivní syndrom modulací neuroplastických procesů, kromě toho také snižují produkci zánětlivých látek glií a modulují přenos bolestivých vzruchů na míšní úrovni. Tyto léky také kromě přímého analgetického účinku snižují produkci zánětlivých molekul na periférii při stavech doprovázených chronickou bolestí, což má vliv na aktivaci stresové osy a neurotransmiterový metabolismus.

Klíčová slova: bolest, deprese, antidepresivum, mikroglie, astrocyt, cytokin, neuroplasticita.

Complex antidepressant effect and pain

Pain and depression are pathological states influenced by serotonergic and noradrenergic system functioning. In the treatment of both states are used drugs, affecting both neurotransmitter systems. In the chronic pain pathogenesis besides neuronal system changes takes place also glial cell activation, which can endure acute pain stimulus and participate in the pain chronification. Antidepressant treatment is affecting depressive syndrome and pain affective and cognitive component due neuroplastic processes modulation. Inflammatory mediators can activate stress axis and influence neurotransmitter metabolism during chronic pain states, antidepressants diminish inflammatory molecule production on the periphery and in the central nervous system, uncoupling thus stress axis activation.

Key words: pain, depression, antidepressant, microglia, astrocyte, cytokine, neuroplasticity.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(3): 130–134

Bolest a deprese

Jak bolest, tak deprese jsou nepříjemné zkušenosti, které jsou do značné míry subjektivním zážitkem. Bolest je nejčastějším symptomem, který nemocní prezentují lékaři v primární péči. Bolestivé příznaky udává 75 % nemocných depresí, u hospitalizovaných depresivních nemocných se bolest vyskytuje až u 92 % pacientů (1). Důležitost diagnostiky a léčby bolesti u depresivních nemocných podtrhuje to, že přetrvávání bolesti zvyšuje pravděpodobnost relapsu, vyšší intenzita bolesti je prediktorem horší odpovědi na antidepresivní léčbu a bolest je známkou chronifikace deprese (2, 3). Existuje rozsáhlá literatura pojednávající o tom, zda je prvotní deprese, jež zvyšuje výskyt bolestivých příznaků, či naopak chronická bolest je vyvolávajícím faktorem deprese, v současné době se většinové mínění přiklání k druhé možnosti. Deprese a chronická bolest se nicméně často vyskytují společně, obě poruchy mají devastující účinek na celkové zdraví nemocných, jejich produktivitu a kvalitu života.

Akutní a chronická bolest

Přes rostoucí poznání patofyziologie bolesti jako komplexního fenoménu a formulaci nových teorií je stále používané dělení založené na vrátkové teorii, přiřazující bolesti komponentu

senzoricko-fyziologickou (tedy často periferní), emočně-motivační a kognitivně-evaluační; bolest často ústí i do změny chování (4). Při klasifikaci bolesti je dále zásadní dělení na bolest akutní a chronickou; zatímco akutní bolest má význam signalační, adaptivní, chronická bolest je fenomén neadaptivní, spojený se značným utrpením nemocných výrazně snižujícím kvalitu jejich života. Aby bolest mohla být označena za chronickou, měla by trvat alespoň 6 měsíců. Přejít z bolesti akutní do chronické je spojen se změnami na různých úrovních, může se jednat např. o chronifikaci tkáňového poškození na periférii (zánět, infekce, neuropatie), podstatné jsou však změny na úrovni zadních rohů míšních, kde dochází k přepojování bolestivých vzruchů a kde významnou roli hraje vliv sestupných modulačních inhibičních drah serotonergních a noradrenergických – tzv. zavírání vrátek ve vrátkové teorii (5, 6). Dysfunkce serotonergního a noradrenergického systému se tedy může podílet na psychických a somatických příznacích deprese, ale i na regulaci přívodu bolestivých podnětů do vyšších etáží CNS. Na úrovni thalamické se uplatňuje vliv regulace strukturami limbického systému a přiřazování afektivní složky bolesti. V kůře mozku, kde dochází k uvědomování a kognitivnímu zpracování, funkční zobrazovací metody demonstrují úbytek tkáně v oblastech

zodpovědných pro rozpoznání bolesti (cingulární, orbitofrontální kortex, inzula) tzv. maticí bolesti, a vedou ke změnám v kortikálních reprezentacích bolesti (7). Chronická bolest indukuje neuroplastické změny v CNS, v tomto smyslu se o chronické bolesti někdy hovoří jako o „paměti podobném“ fenoménu. V neposlední řadě je zážitek chronické bolesti také významným stresorem aktivujícím hypothalamo-hypofyzární stresovou osu.

Antidepresiva a bolest

V terapii bolesti se používá široká škála léčiv, v první řadě nesteroidní antirevmatika zasahující na úrovni tkáňového zánětu, kortikosteroidy, dále opioidy, tymostabilizátory, lokální anestetika, triptany (8). Účinek antidepresiv v této indikaci je sice znám po dlouhou dobu, jejich rozšíření v léčbě chronické bolesti však není takové, jaké by si tato léčiva zasloužila. V indikaci léčby bolesti je analgetický efekt do jisté míry nezávislý na antidepresivním působení, nastupuje rychleji a analgetické dávky jsou nižší než antidepresivní (9, 10). Z různých tříd antidepresiv je nejvíce důkazů pro analgetický efekt tricyklických antidepresiv (TCA), dle výsledků nedávné metaanalýzy je dostatek důkazů pro účinnost tricyklických antidepresiv v léčbě zvláště neuropatické bolesti (NNT = 3), nejpersvědčivější je účinek amitriptylinu

(NNT = 2), což znamená, že ze dvou nemocných léčených amitryptilinem alespoň u jednoho bude dosaženo alespoň střední úlevy od bolesti (10). Pro analgetickou účinnost třídy SSRI v současné době není dostatek přesvědčivých důkazů (i když zvyšují psychickou pohodu a „well-being“ nemocných), oproti tomu účinnost SNRI duloxetinu je ověřená dvojité slepě (11). Také účinnost venlafaxinu je přesvědčivá (NNT = 3); celá třída SNRI se jeví být dobře účinná s NNT = 5, další studie v této indikaci přibývají (10, 12).

Patogeneze chronické bolesti

Poškození tkání, přítomnost infekce a reparační pochody jsou spojeny se změnami tkáňové homeostázy, aktivací imunitního systému a podrážděním periferních receptorů bolesti. Pro analgetický účinek antidepresiv je za hlavní mechanismus tradičně považováno posílení sestupné inhibice noradrenergními a serotonergními bulbospinálními drahami, které modulují přenos vzruchů v glutamatergních a peptinergních drahách (substance P) na úrovni zadních rohů míšních (obrázek 1) (4, 5, 13). Antidepresiva indukovaný analgetický efekt na této úrovni je přisuzován spíše k inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu, inhibice reuptaku serotoninu má augmentační vliv (8, 13). Změny v míše při dlouhodobém zvýšení přívodu bolestivých vzruchů z periferie zahrnují zvýšenou odpověď na periferní vstupy (sensitizace) a zvýšenou neuronální excitabilitu zprostředkovanou zvýšenou aktivací AMPA a NMDA glutamátových receptorů. Následné neuronální plastické změny jsou zodpovědné za změny recepčních polí, neuronální „pučení“ a dočasný vznik funkčních spojení mimo obvyklé dráhy (14). Tyto komplexní procesy pak tvoří neurofyzilogický podklad fenoménů parestézie (abnormální senzitivní nebolestivý vjem), hyperestézie (zesíleného vnímání taktilních podnětů), hyperalgie (zesílené vnímání bolestivých podnětů) a alodynie (bolestivá odpověď na původně nebolestivé podněty).

Aktivace gliálních buněk v míše u chronické bolesti

Dalším komplexem změn, popsaným až v posledním desetiletí, je aktivace nonneuronálních gliálních astrocytárních a mikrogliálních buněk v zadních rozích míšních následkem periferního poškození v modelech bolesti, periferního zánětu nebo následkem poranění periferních nervů (6, 15, 16). Mikroglie jsou v prostředí CNS hlavní buněčnou populací vykonávající imunitní dohled. Následkem poškození tkáně, přítomnosti

infekce nebo v reakci na signály produkované neurony nebo astrocyty se mikroglie aktivují, migrují do místa poškození a produkují celou řadu molekul podílejících se v regulaci zánětu a zvládnutí tkáňového poškození (6, 17). Do jisté úrovně je mikrogliální aktivace prospěšná (infekce), při prodloužené či nadměrné aktivaci však produkcí reaktivních kyslíkových radikálů a zánětlivých cytokinů poškozuje okolní tkáň. Astrocyty jsou hlavní buněčnou populací zodpovědnou za udržení tkáňové homeostázy, uspokojují metabolické potřeby neuronu, tvoří část hematoencefalické bariéry, mají významnou úlohu v neuroprotektivních mechanismech (15, 17). Exprimují širokou řadu receptorů a iontových kanálů, účastní se vychytávání neurotransmiterů a iontů a mají aktivní účast v synaptickém přenosu včetně vzrušivých vlastností (18, 19). Důležitý je jejich podíl v procesech neuroplasticity díky sekreci růstových faktorů a regulaci růstu synapsí. Sekrecí protizánětlivých cytokinů astrocyty regulují probíhající zánětlivé procesy a regulují aktivaci mikroglie.

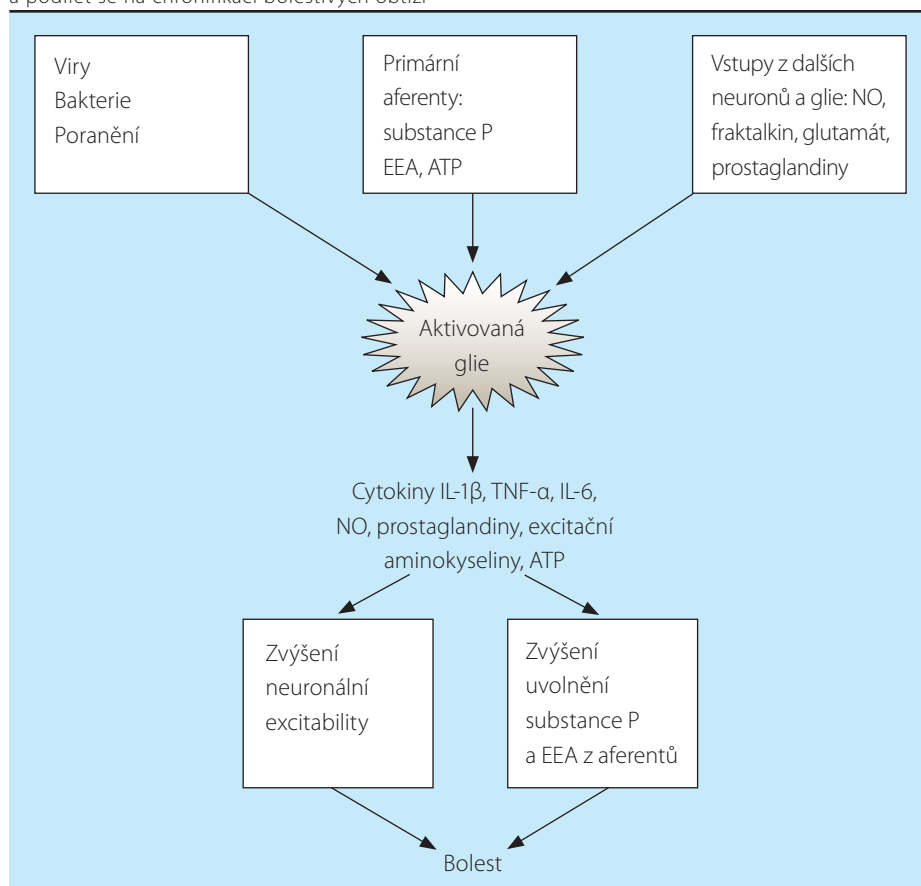
Gliální míšní aktivace je spojená se zvýšením hladin zánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6 a TNF- α),

kteří indukují alodynie, jejich hladiny v zadních rozích míšních se zvyšují v modelech periferního zánětu (15). Prozánětlivé cytokiny jsou schopny blokovat opioidy indukovanou analgezií v akutním i chronickém modelu, blokátory gliální aktivace v těchto modelech blokují rozvoj bolesti (20). Zánětlivé cytokiny dále zvyšují neuronální uvolnění mediátorů bolesti (glutamát, substance P, NO) v zadních rozích míšních (obrázek 1) (6, 21). Aktivace glie vede i k aberantnímu vychytávání glutamátu astrocyty a změnám neuronální vzrušivosti s následnými dlouhodobými plastickými změnami (15, 16). Udržování aktivity zánětlivých procesů v zadních rozích míšních i po zhojení původního periferního zdroje bolesti může vysvětlit přetrvávající zvýšení aktivity drah bolesti v příslušném míšním segmentu a přechod bolesti do chronicity (16).

Antidepresiva a centrální mechanismy bolesti

Kromě zvýšení hladin serotoninu, noradrenalinu či dopaminu je za podstatný považován vliv antidepresiv na zvýšení hladin růstových

Graf 1. Míšní gliální aktivace u chronické bolesti. V reakci na dlouhodobě zvýšený přívod vzruchů primárními aferentními vlákny z periferie jako důsledku poranění, infekce či jinak zvýšeného dráždění receptorů bolesti dochází k aktivaci gliových buněk na úrovni zadních rohů míšních. Zvyšuje se jejich produkce zánětlivých cytokinů, oxidu dusnatého, uvolňují excitační aminokyseliny. Toto má za následek zvýšení excitability neuronů zapojených v drahách bolesti a zvýšení přívodu vzruchů do vyšších etází CNS. Aktivace glie v zadních rozích míšních může přetrvávat i po odeznění periferního podnětu a podílet se na chronifikaci bolestivých obtíží



faktorů, jako je BDNF, a ovlivnění procesů neurogenezy v určitých oblastech mozku. Tento vliv na neuroplastické procesy, který zprostředkuje alespoň část antidepressivního efektu, je navrhován v mechanismu účinku většiny antidepressivně působících terapií (22, 23). Zvýšení hladin BDNF, který je výrazně regulovaný vzorcem neuronální aktivity, následkem chronického podávání antidepressiv může modulovat přenos bolestivých vzruchů na spinální a supraspinální úrovni a mít vliv na lokální změny vyvolané bolestí (24). Posílení noradrenergických a serotonergních drah descendentních inhibičních míšních mechanismů a aktivace receptorů na neuronech zadních rohů míšních blokuje přenos vzruchů ze zadních rohů míšních do vyšších etáží (13). U části depresivních pacientů je hyperaktivní stresová hypothalamo-hypofyzární osa, tyto nemocní mají zvýšené hladiny glukokortikoidů a reagují nonsupresí v dexametazonovém supresním testu (25). Akutní i chronická bolest vede k aktivaci stresové osy a zvýšené sekreci glukokortikoidů, které se mohou podílet na indukci astrocytární a neuronální apoptózy, poruše neuroplastických procesů, modulaci růstu nových dendritů a synapsí a snížení noradrenergí a serotonergní transmise (23, 25). Antidepressiva při dlouhodobém podávání normalizují funkci hypothalamo-hypofyzární osy a sekrece CRF a kortikoidů a mohou tak rozpojovat aktivaci indukovanou chronickou bolestí (26, 27).

Vliv antidepressiv na anestetické a zánětlivé mechanismy

Chronická bolest je často spojena se zánětlivou tkáňovou reakcí, chronickými zánětlivými onemocněními (např. onemocnění pojiva, revmatoidní artritida), chronickými infekcemi či systémovými onemocněními s narušením metabolismu nervů (diabetická neuropatie), při kterých jsou zvýšeně produkovány zánětlivé cytokiny (25, 27). Chronicky zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů mohou působit jako druh vnitřního stresoru a vést k aktivaci HHA osy (25, 26, 27). V různých modelech i u nemocných depresí je prokázáno snížení produkce zánětlivých cytokinů účinkem různých druhů antidepressiv (17, 27). Tricyklická antidepressiva a SSRI mají také periferní antiedematózní a protizánětlivý efekt (28). Zánětlivé cytokiny aktivují serotoninový transportér a zvyšují rozklad tryptofanu se snížením produkce serotoninu (29). Při hledání anestetických vlastností antidepressiv bylo zjištěno, že TCA blokují iontové kanály periferních nervů (30). Amitriptylin má v experimentu dokonce srovnatelnou potenci jako bupivakain blokovat na míšní úrovni přenos

motorických, proprioceptivních a nociceptivních podnětů (31).

Antidepressiva a gliální aktivace

Antidepressiva výrazně regulují funkce gliálních buněk přímým vlivem na nitrobuněčné signalizační procesy (17, 19). Astrocyty exprimují noradrenalinový transportér i serotoninový transportér, které jsou citlivé na TCA, některá SSRI a milnacipran (32, 33). Antidepressiva indukují astrocytární produkci celé řady růstových faktorů (19, 34). Působení antidepressiv zvyšuje expresi astrocytárních glutamátových přenašečů a astrocytární kapacitu k vychytávání glutamátu, zvýšené vychytávání glutamátu může vést ke snížení přenosu bolestivých vzruchů na úrovni zadních rohů míšních a modulaci neuronální aktivity (15, 18, 21). V kontextu zvýšené zánětlivé aktivace glie v zadních rozích míšních je studován antidepressiv vyvolaný centrální protizánětlivý efekt. Z hlediska regulace neuroimunitních procesů je relativně důležitější role noradrenalinu než serotoninu, elevace jeho hladin v prostředí CNS snižuje expresi zánětlivých cytokinů mikroglie, astrocyty i endoteliálními buňkami (35). TCA, jako je klomipramin a imipramin, snižují zánětlivou aktivaci mikroglie a produkci oxidu dusnatého a zánětlivých cytokinů v CNS (36). U aktivované mikroglie produkci IL-6 a oxidu dusnatého snižuje jak TCA imipramin, tak i SSRI fluvoxamin a inhibitor vychytávání noradrenalinu reboxetin (37). Také SNRI venlafaxin ve směsné kultuře astrocyt-mikroglie má výrazný protizánětlivý efekt, snižuje produkci zánětlivých cytokinů a mikrogliaální fenotypové změny (38). Tyto mechanismy se tak mohou podílet na snížení aktivace glie v zadních rozích míšních a analgetických účincích antidepressiv. Možná je i účast glie na kortikálním kognitivním zpracování bolesti (astrocytární deficit u nemocných depresí frontálně a v limbickém systému) a vliv antidepressiv na této úrovni (39, 40).

Závěr

Chronická bolest je proces, který narušuje komplexní rovnováhu organismu, v nervovém systému indukuje neuroplastické změny a aktivaci gliových buněk, které se mohou podílet na mechanismech chronifikace bolesti. Antidepressiva, zvláště tricyklická či s duálním působením, mají vliv na produkci zánětlivých molekul v CNS a snižují gliální aktivaci v CNS vyvolanou chronicky zvýšeným přívodem bolestivých vzruchů z periferie. Antidepressiva také mají vliv na afektivní reakci na zážitek bolesti a její kognitivní zpracování. Jak chronická bolest, tak i deprese může

být spojena s nadprodukcí zánětlivých cytokinů na periférii i v CNS, které mohou tvořit jeden ze spojovacích článků obou poruch. Alespoň u části bolestivých stavů antidepressiva zasahují i na úrovni imunitního systému, snižují produkci zánětlivých molekul na periférii a tím rozpojují aktivaci stresové osy. Léků ovlivňujících jak serotonergní, tak i noradrenergí systém se proto dá s úspěchem využít v léčbě deprese s přidruženou bolestivou symptomatikou i u nemocných trpících chronickou bolestí.

Literatura

1. Lépine JP, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 53–7.
2. Burt VK. Plotting the course to remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 12): 20–25.
3. Mařál M. Komorbidita deprese a bolesti. *Psychiatr pro Praxi* 2007; 2: 77–80.
4. Millan MJ. Induction of pain: integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999; 57: 1–154
5. Rokyta R. Neuroanatomie bolesti. *Psychiatrie* 2006; 10: 46–49.
6. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in „small” glia. *Trend Neurosci* 2005; 28: 101–107.
7. May A. Chronic pain may chase the structure of the brain. *Pain* 2008; 137: 7–15.
8. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff RS. Evidence-based from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review. *Pain Med* 2000; 1: 310–316.
9. Mochizuki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2004; 19: S15–19.
10. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4): CD005454.
11. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.
12. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressant in different pain syndromes. *Hum Psychopharmacol* (2004); 19(suppl): S21–25.
13. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80: 53–83.
14. Navarro X. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol* 2007; 82: 163–201.
15. DeLeo JA, Tawfik VL, LeCroix-Fralish ML. The tetrapartite synapse: Path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain* 2006; 122: 17–21.
16. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for neuropathic pain. *Trends Neurosci* 2001; 24(8): 450–455.
17. Kovář H, Kovář F. Základy neuroimmunomodulace 1. vydání, Galén: Praha 2005: 203–208.
18. Perea G, Araque A. Glial calcium signalling and neuron-glia communication. *Cell Calcium*. 2005; 38: 375–382.
19. Páv M, Kovář H, Fišerová A, Havrdová E, Lisá V. Neurobiological aspects of depressive disorder and antidepressant treatment: role of glia. *Physiol Res*. 2008; 57(2): 151–164.
20. Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun* (2008) Jul 1 Epub ahead of print.
21. Milligan ED, Sloane EM, Watkins LR. Glia in pathological pain: A role for fractalkine. *J Neuroimmunol* 2008; 198: 113–120.

22. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59(12): 1116–1127.
23. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
24. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 297–317.
25. Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol* 2002; 133: 1–19.
26. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* 2008; 85(1): 1–74.
27. Song C, Leonard BE. *Základy psychoneuroimunologie*. 1. vydání, Artax Brno 2002.
28. Bianchi M. Effect of clomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res*. 1995; 44: 466–469.
29. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 10(6): 538–544.
30. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting anaesthetics. *Pain* 2003; 103: 49–55.
31. Chen YW, Huang KL, Liu SY, et al. Intrathecal tricyclic antidepressants produce spinal anaesthesia. *Pain* 2004; 112(1–2): 106–112.
32. Inazu M, Takeda H, Ikoshi H, et al. Pharmacological characterization and visualization of the glial serotonin transporter. *Neurochem Int* 2001; 39(1): 39–49.
33. Inazu M, Takeda H, Matsumiya T. Functional expression of the norepinephrine transporter in cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 2003; 84(1): 136–144.
34. Storm SM, Khawaja XZ. Probing for drug-induced multiplex signal transduction pathways using high resolution two-dimensional gel electrophoresis: application to beta-adrenoceptor stimulation in the rat C6 glioma cell. *Brain Res Mol Brain Res*.1999; 71: 50–60.
35. Feinstein DL, Heneka MT, Gavrilyuk V, et al. Noradrenergic regulation of inflammatory gene expression in brain. *Neurochem Int* 2002; 41: 357–365.
36. Hwang J, Zheng LT, Ock J, et al. Inhibition of glial activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology* 2008; 55: 826–834.
37. Hashioka S, Klegeris A, Monji A, et al. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol* 2007; 206: 33–42.
38. Vollmar P, Haghighi A, Dermietzel R, et al. Venlafaxine exhibits an anti-inflammatory effect in an inflammatory co-culture model. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 111–117.
39. Banasr M, Duman R. Glial loss in the Prefrontal Cortex Is Sufficient to induce depressive-like Behaviours. *Biol Psychiatry* 2008; 64(10): 863–870.
40. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6: 219–233.

MUDr. Marek Páv

Psychiatrická léčebna Horní Beřkovice
Podřipská 1, 411 85 Horní Beřkovice
marek.pav@plhberkovice.cz
