

Patofyziologie vztahu bolesti a deprese

doc. RNDr. Anna Yamamotová, CSc., prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.

UK v Praze, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF a Psychiatrická klinika 1. LF, Praha

Pacienti s chronickou bolestí trpí víc než jen bolestí samotnou. Omezená hybnost, izolace, ztráta sociálních kontaktů a katastrofické myšlení podstatně zhoršují jejich kvalitu života. Častá komorbidita chronické bolesti a deprese připouští existenci některých mechanismů společných pro obě onemocnění. V článku jsou rozebrány mechanismy vzniku bolesti a způsob, jakým ovlivňuje chronická bolest činnost mozku. Stručně je zmíněna terapie chronické bolesti adjuvantními analgetiky.

Klíčová slova: chronická bolest, periferní a centrální mechanismy bolesti, deprese, farmakologická léčba.

Pathophysiology of pain and depression

Patients with chronic pain suffer more than just from the pain. Immobilization, isolation, lost of social contacts, depression and catastrophic thinking considerably changes their quality of life. Frequent co-morbidity of chronic pain and depression arise a question of overlapping pathophysiological mechanisms. This review discusses different mechanisms of pain and clinical pain representation in the human brain. The treatment of chronic pain with adjuvant analgesics is briefly mentioned.

Key words: chronic pain, peripheral and central mechanisms of pain, depression, pharmacological treatment.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 110–114

Kvalita života a chronická bolest

Chronická bolest je komplexní stav, který ovlivňuje myšlení, náladu i chování a v důsledku omezené hybnosti může postupně vyústit do úplné izolace, ale i závislosti na lécích. Má závažný dopad na každodenní činnost člověka, omezuje jeho nezávislost a významně zasahuje do interpersonálních vztahů.

Z údajů pocházejících z rozsáhlého výzkumu o výskytu bolesti v Evropě vyplývá, že čtvrtina takto postižených lidí má pocit, že se o sebe nedovede postarat tak, jak by si přáli; 27 % nedokáže (anebo jenom v omezené míře) udržovat vztahy s přáteli a rodinou; 30 % pociťuje omezenou schopnost vést dosavadní nezávislý způsob života; 19 % není schopno sexuálního života. Chronická bolest rovněž má nepříznivý vliv na emoční zdraví lidí: 50 % z nich uvádí, že pociťují neustálou únavu; 43 % si stěžuje na stavy bezmocnosti při bolesti; 44 % uvádí, že jim bolest brání v koncentraci a jasném myšlení; 16 % pacientů by si přálo ve dnech, kdy je bolest nesnesitelná, raději zemřít. Chronická bolest může působit nesmírné ztráty, např. ztrátu spánku, společenských kontaktů, vztahů, uplatnění v zaměstnání nebo ztrátu příjmů (graf 1). Tyto ztráty mohou zpětně přispívat k prohloubení depresivní symptomatiky zvláště při premorbidní zvýšené náchylnosti k depresi. Zvýšené riziko vzniku bolesti představuje jak genetická vulnerabilita, tak závažná traumatizace v raném vývoji nebo vznik akutní bolesti v období závažného psychického stresu.

Bolest deprimuje a deprese vyvolává a zesiluje bolest

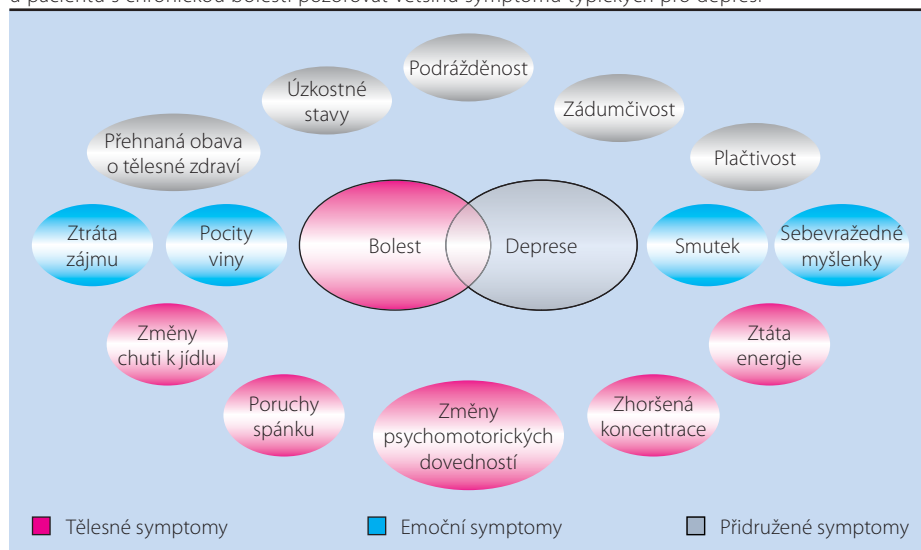
U lidí trpících chronickou bolestí existuje v průměru 3krát vyšší riziko výskytu některých psychiatrických symptomů a u pacientů s depresí je rovněž 3krát vyšší riziko vzniku chronické bolesti. Pacienti trpící zároveň depresí a chronickou bolestí využívají mnohem častěji zdravotnické služby, a to i tehdy, když nemá žádné jiné závažnější onemocnění. To však neznamená, že by jejich léčba byla úspěšnější. Specializovanou psychiatrickou péčí tyto pacienti vyhledávají méně často, než pacienti trpící poruchami nálady. Podle některých odhadů si až 50 % pacientů, kteří navštěvují všeobecné-

ho lékaře, stěžuje pouze na fyzické symptomy a ve většině případů je bolest jedním z nich. Pakliže převládne postupně trvalá těžká a obavy budící bolest, kterou nelze již patofyziologickým procesem nebo poškozením zcela vysvětlit, která je ve spojení s emočním konfliktem nebo psychosociálními problémy, spadá problematika spíše pod diagnózu F45.4: převládající somatoformní bolestivá porucha.

Bolest zpomaluje zotavování z deprese

Bolest zpomaluje proces rekonvalescence z premorbidní depresivní epizody (F32) i z deprese vzniklé v maladaptivní reakci na negativní

Graf 1. Multidimenzionální povaha depresivního onemocnění. Depresi doprovázejí tělesné a emoční symptomy, přičemž bolest je obojím. Kdybychom ve schématu zaměnili depresi za bolest, můžeme u pacientů s chronickou bolestí pozorovat většinu symptomů typických pro depresi



důsledky akutní bolesti (poruchy přizpůsobení – F43.2). Přetrvávající depresivní symptomatika i její neadekvátní léčba zhoršuje léčbu bolesti. Postupně se vytváří začarovaný kruh, ve kterém deprese potencuje bolest a bolest zesiluje depresi, a to pravděpodobně díky společným změnám v činnosti mozku i chování. Deprese vede k izolaci a izolace dále prohlubuje depresi; důsledkem chronické bolesti vzrůstá strach z pohybu a jeho další omezování se postupně stává příčinou dalších bolestí. Naopak, při úspěšné léčbě deprese bolest často odeznívá nebo bývá zatlačena do pozadí a podobně je tomu i při úspěšné léčbě bolesti.

Komorbidita deprese a chronické bolesti

Experimentální a klinický výzkum nevěnoval komorbiditě bolesti a deprese až donedávna takovou pozornost, jakou by si tato problematika zasloužila. Výskyt tělesných bolestivých stavů ve spojení s depresivními poruchami se mnohdy skrýval pod symptomy s nejasnou etiologií nebo somatizačními poruchami (1, 2). Na druhé straně se však ukazuje, že u pacientů s chronickou bolestí může být deprese jedním z nejzávažnějších symptomů. Reprezentativní evropský výzkum provedený u téměř 19000 osob ukázal, že deprese se vyskytla u 4 % osob z uvedeného vzorku. Z tohoto počtu zhruba 40 % pacientů trpělo současně depresí i chronickou bolestí (3). Výsledky různých studií se navzájem liší, rozpětí se může pohybovat v rozmezí od 15 do 100 % (4), v průměru se však prevalence uvádí kolem 65 % (5).

Neuromatrix bolesti

Koncepce bolesti prodělala v posledních 30 letech významné změny. S narůstajícím množstvím poznatků se postupně přecházelo od unidimenzionální představy o bolesti k představě multidimenzionální. Unidimenzionální představa vycházela ze zjednodušeného schématu, že intenzita bolesti je závislá pouze na intenzitě podnětu. Koncem 90. let Ronald Melzack (6) postuloval koncepci neuromatrix bolesti, kterou si lze představit jako geneticky determinovanou neuronovou síť, která je významně modulována stresem, afektivními a kognitivními procesy. Neuromatrix bolesti představuje integraci percepční, afektivní kognitivní komponenty a výsledné prožívání bolesti je vždy závislé na jejich vzájemné interakci. Do percepční komponenty jsou zahrnuty vedle somatosenzorických podnětů i podněty zrakové, sluchové a viscerální. Kromě toho je bolest ovlivněna činností endogenního opioidního systému, endokrinní-

ho systému, ale i imunitního a autonomního systému. Tato síť se trvale nachází pod vlivem mnoha dalších faktorů, mezi které patří např. stav pozornosti, úzkosti, očekávání, ale i kulturní vlivy, předchozí zkušenosti, učení, osobnostní rysy apod.

Patofyziologické mechanismy bolesti

Z hlediska příčiny vzniku se bolest dělí na bolest nocisenzorovou a neuropatickou (neurogenní). Nocisenzorová bolest začíná ve volných nervových zakončeních aktivací receptorů transdukce (specifických receptorů pro zpracování termických, chemických a mechanických podnětů, např. TRPV1 receptory aktivované teplotou kolem 45 °C, purinoreceptory P2X aktivované ATP uvolněným z poškozených buněk, ASIC receptory aktivované nízkým pH, bradykininové, prostaglandinové, histaminové receptory apod.). Neuropatická bolest (centrální nebo periferní) je důsledkem poškození nervových vláken nebo těl neuronů (7).

Z hlediska trvání je bolest členěna na bolest akutní a chronickou. Akutní bolest je vyvolána identifikovanými podněty, je krátkodobá a přestává, když se zahojí poškození, které bolest způsobilo. Akutní bolest má adaptivní význam, a tedy plní biologickou roli – varovat organismus před možným poškozením. Naproti tomu chronická bolest biologický význam zcela postrádá. Kritériem chronické bolesti je její přetrvávání po dobu delší než 6 měsíců, příčiny nemusí být zdaleka známé a kromě toho tato bolest způsobuje vedle tělesného utrpení i silné duševní strádání, čímž podstatně zhoršuje kvalitu života a nemá žádný adaptivní význam. Akutní bolest bývá doprovázená úzkostí, kdežto chronická bolest vyvolává depresi nebo je projevem depresivních, negativních emocí ve smyslu psychosomatickém. Znalost kontextu vzniku a rozvoje depresivní symptomatiky je zásadní pro stanovení diagnózy, prognózy i adekvátní komplexní péče. Rozhodující je schopnost jedince zpracovat negativní emoce při akutní bolesti, jeho osobnostní rysy a schopnost adaptace na stresující událost a náhledu na sekundární zisky vznikající z onemocnění spojeného s akutní bolestí. Profesionální intervence může do jisté míry riziko přechodu v chronickou bolest snížit (8).

Periferní a centrální mechanismy vzniku chronické bolesti

Jestliže bude bolestivý podnět působit dlouhodobě, může se v oblasti poranění rozvi-

nout hyperalgezie. Z hlediska místa jejího vzniku se hyperalgezie dělí na primární a sekundární. Mechanismus primární hyperalgezie spočívá v senzitivaci periferních nocisenzorů, ke které dochází při aktivaci doposud uzavřených tetrodotoxin rezistentních sodíkových kanálů. V důsledku senzitivace se snižuje práh a zvyšuje se excitabilita volných nervových zakončení. Z poraněného neuronu se uvolňuje nervový růstový faktor (NGF), který přispívá k další tvorbě sodíkových kanálů, které jsou redistribuovány na periferii a dále zesilují senzitivaci nocisenzorů.

Sekundární hyperalgezie je důsledkem vzniku centrální senzitivace, která se projevuje buď na míšní úrovni, nebo v supraspinalních strukturách systému přenosu bolesti. Sekundární hyperalgezie vzniká v nepoškozené tkáni v okolí poranění a jedním z mechanismů jejího vzniku je tzv. „wind-up“ fenomén. Jedná se o progresivní nárůst aktivity např. míšních neuronů při opakované stimulaci bolestivých nemyelinizovaných C vláken. Přenos bolesti do míchy je zprostředkován především glutamátergním systémem, prostřednictvím aktivace AMPA receptorů. Jestliže tento systém bude trvale aktivní, zvýší se depolarizace buněčné membrány míšních neuronů a následně se budou aktivovat i glutamátové NMDA receptory, které jsou zodpovědné za proces centrální senzitivace. NMDA receptory hrají významnou úlohu rovněž při tvorbě paměťových mechanismů, a proto bývá bolest často označována jako paměti podobný proces (memory-like).

Patofyziologické mechanismy chronické bolesti jsou nejlépe prostudovány na případu neuropatické bolesti, především při poškození slabě myelinizovaných Aδ a nemyelinizovaných C vláken. Jejich vlastnosti se mění v důsledku měněního se množství a distribuce iontových kanálů, které ovlivňují jejich excitabilitu. V takto postižených neuronech je narušená stabilita buněčných membrán, objevují se ektopická ložiska a mění se charakteristika tvorby akčních potenciálů. Často vzniká tzv. efaptický přenos, tj. přenos akčních potenciálů z poškozených axonů na nepoškozené, které budou aktivovat i ty míšní neurony, které by byly za normálních okolností v klidu.

Centrální zpracování bolesti

Centrální zpracování bolesti probíhá na několika úrovních. Z míchy je bolest vedena spinotalamickou dráhou do specifických talamických jader (VPM-ventroposteromediálního a VPL-ventroposterolaterálního jádra) a odtud do primární somatosenzorické kůry, jejíž funkcí

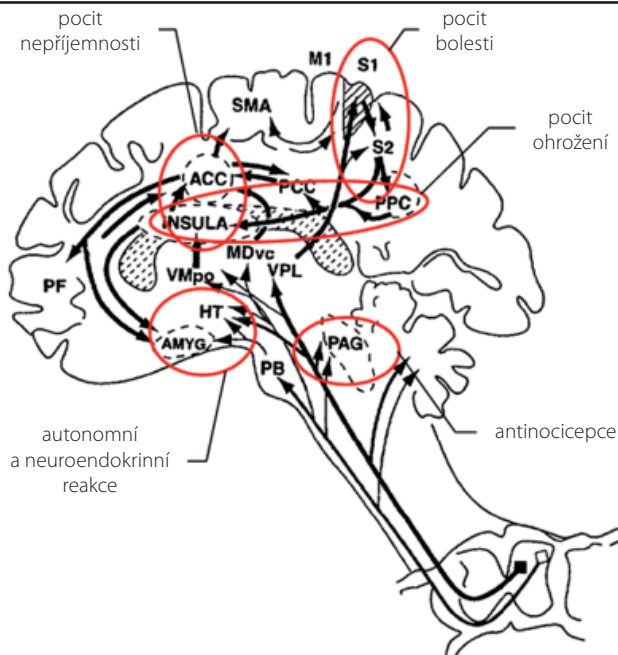
je lokalizovat postiženou oblast těla a vyhodnotit intenzitu bolesti (algozitu). Naproti tomu spino-bulbární dráhy vedou informaci o bolesti přes parabrachiální jádra do hypotalamu a amygdaly, které se podílejí na doprovodné endokrinní a autonomní komponentě bolesti (9). Dráhy, které procházejí přes nespecifická talamická jádra, končí v limbické kůře, především v přední cingulární kůře a insule, tj. v strukturách důležitých pro hodnocení afektivní komponenty bolesti (nepříjemnosti). Kooperace limbického systému se zadní parietální a prefrontální kůrou je důležitá pro kognitivní zpracování bolesti, např. pro posouzení, jak moc nás bolest ohrožuje (obrázek 1).

Z hlediska komplexního vnímání bolesti je důležité znát, že vedle systému přenášejícího bolest existuje rovněž endogenní antinocicepční systém, který přenos bolesti aktivně potlačuje. Tento systém je lokalizován do oblasti periakveduktální šedi (PAG), odkud začíná descendentní systém tlumení bolesti přes mozkový kmen do míchy. PAG získává aferentaci především z amygdaly a hypotalamu a její neurony projikují do serotonergních (rafeálních jader) a noradrenergických struktur (locus coeruleus) mozkového kmene. Odtud začínají descendentní dráhy, které končí na neuronech v zadních rožích míšních. V rostroventromediální prodloužené míše se také nacházejí specializované neurony, které byly elektrofyziologickými metodami identifikovány jako „on-neurony“ (pronocicepční) a „off-neurony“ (antinocicepční), podle toho, zda se jejich aktivita při bolestivé stimulaci zvyšovala, nebo naopak tlumila. Tyto neurony rovněž mohou být modulovány z vyšších center. Znamená to, že bolest může být facilitována nebo tlumena oběma směry – z míchy do mozku, ale i z mozku do míchy (10).

Chronická bolest mění činnost mozku

Poznatky získané prostřednictvím zobrazovacích metod ukazují, že v důsledku dlouhodobé bolesti dochází v mozku ke strukturálním a funkčním změnám. Volumetrické analýzy ukázaly, že např. u pacientů s chronickou bolestí zad se asi o 27 % snižuje denzita šedé hmoty především v dorzolaterální prefrontální kůře (DLPFC) a talamu (11). Podobné změny byly popsány také u pacientů s fibromyalgií (12). Mezi oblastmi mozku, které v různých studiích vykazují konzistentně zvýšenou aktivaci nezávisle na příčině chronické bolesti, se řadí rostrální část přední insuly a prefrontální mozková kůra (PFC) (13, 14). Laterální oblast PFC bývá považována za centrum, které kontroluje bolest, kdežto mediální

Obrázek 1. Zpracování percepční, afektivní a kognitivní komponenty bolesti v mozku. PAG: periakveduktální šed, PB: parabrachiální jádra, HT: hypotalamus, VPL: ventroposterolaterální jádro talamu, VMpo: ventromediální část posteriorního jádra talamu, MDvc: ventrokaudální část mediodorzálního jádra talamu, ACC: přední cingulární kůra, PCC: zadní cingulární kůra, PPC: zadní parietální kůra, M1: primární motorická kůra, S1 a S2: primární a sekundární somatosenzorická kůra, SMA: suplementární motorická oblast (upraveno dle 47)



PFC je místem zpracování emocí. U pacientů s viscerální hypersenzitivitou byly zaznamenány změny v descendentním systému tlumení bolesti projevující se především sníženou aktivitou v PAG (15). Analogické snížení aktivity v PAG se pozorovalo u pacientů s depresí při působení bolestivého podnětu, který u nich v porovnání se zdravými osobami naopak vyvolával vyšší aktivaci v amygdale. Vyšší aktivace amygdaly se projevovala i ve fázi anticipace bolestivého podnětu (16).

Nejnovější nálezy ukazují, že chronická bolest mění tzv. „default mode“, tj. stav, ve kterém se mozek nachází, když nic nedělá. Při plnění určité úlohy se aktivují struktury zapojené do jejího řešení a naopak struktury tvořící „default mode“ se u zdravých lidí deaktivují. Pacienti s chronickou bolestí se neliší od zdravých osob z hlediska stupně aktivace, ale vykazují mnohem menší deaktivaci především v oblastech, jako je mediální PFC, amygdala a zadní cingulární kůra, které jsou považovány za součást „default mode“ (17). Znamená to tedy, že i z tohoto hlediska mění chronická bolest funkční konektivitu mezi mozkovými oblastmi.

Společné neurobiologické mechanismy bolesti a deprese

Mediátorové systémy, které se uplatňují při tlumení bolesti, jsou totožné s těmi, které jsou považovány za hlavní z hlediska patofyziologic-

kých mechanismů vzniku depresivních poruch. U depresivních pacientů byly opakovaně prokázány snížené hladiny metabolitu serotoninu v mozkomíšním moku, a to především u pacientů se suicidálními pokusy. Po tryptofanové depleci se zhoršují nejen depresivní příznaky (18,19), ale jak ukazují experimenty s bolestí, stejná deplece tryptofanu vyvolá silnější pocit bolesti (20). V systému antinocicepce působí serotonin především prostřednictvím 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorů, stimulace 5-HT₃ receptorů, které se vyskytují na periférii, má naopak pronocicepční účinek (21).

Dysfunkce noradrenergického systému je dalším patofyziologickým znakem u depresí. Hladiny noradrenalinu bývají snížené především u pacientů, kteří pozitivně reagují na léčbu inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu. Naopak deplece noradrenalinu může u nich vyvolat relaps onemocnění (22). V souvislosti s bolestí bylo prokázáno, že antinocicepční účinek noradrenalinu je zprostředkován prostřednictvím alfa2 adrenergických receptorů.

Zapojení serotonergních a noradrenergických drah do modulace bolesti je poněkud komplikováno skutečností, že tyto dráhy nekončí pouze na míšních neuronech, které dostávají přímé bolestivé vstupy z periférie, ale rovněž na okolních inhibičních interneuronech (především GABAergních a enkefalinergních), které rovněž mohou být tlumeny. Proto bude výsledný efekt

léčby individuálně záviset na vzájemném poměru facilitačních a inhibičních dějů (obrázek 2).

Dopaminergnímu systému je z hlediska léčby bolesti věnována mnohem menší pozornost, přestože stimulancia amfetaminového typu jsou zároveň velmi účinnými analgetiky (23). Bolest je modulována prostřednictvím D_2 receptorů především v rámci mezolimbického dopaminergního systému a nucleus accumbens, tedy v „systému odměny“ mozku (24, 25). Bolest je averzivní podnět a úleva od bolesti má naopak povahu odměny. To platí především u zdravých lidí, netrpících bolestí. Relativně nedávno byla publikována práce, která ukázala, že u pacientů s chronickou bolestí, na rozdíl od kontrol, bolestivá stimulace zvyšovala aktivitu ncl. accumbens (26). To znamená, jako by mozek těchto pacientů mylně interpretoval povahu podnětu a transformoval averzivní podnět do podnětu odměňujícího.

Stimulační D_1 receptory se vyskytují na míšni úrovni na interneuronech obsahujících enkefalinu a GABA, a tudíž jejich aktivace může tlumení bolesti oslabit (25, 27).

Vedle zmíněných mediátorů se v modulaaci bolesti významně uplatňují i peptidy, mezi které patří substance P a cholecystokinin (CCK). Substance P je mediátorem C vláken a přispívá k centrální senzitivaci v závislosti na činnosti noradrenergního systému. Jestliže se sníží aktivita noradrenergických neuronů nebo poklesne hladina noradrenalinu, zvýšené uvolňování substance P se projeví hyperalgezií (28). U pacientů s depresí byly rovněž zjištěny zvýšené hladiny substance P a navíc její hladina korelovala se závažností klinických symptomů (29).

CCK může být z funkčního hlediska považován za endogenního antagonistu opioidního systému. Zvýšená hladina CCK byla popsána nejen u animálních modelů chronické bolesti (30), ale i u pacientů s depresí (31). Řada studií zabývajících se mechanismy placebo ukázala, že analgezie vyvolaná placebem byla silnější, když byly současně zablokovány CCK receptory antagonistou proglumidem. Analgezie nastala pouze tehdy, když byl předem aktivován endogenní opioidní systém očekáváním pozitivního účinku „analgetika“ – placebo. Samotný proglumid byl bez efektu (32).

Léčba chronické bolesti

Vzhledem k tomu, že mnohdy není příčina chronické bolesti dostatečně známa, ani léčba nemůže být kauzální. Lze ji často přirovnat k symptomatické léčbě u psychiatrických onemocnění. V terapii chronické bolesti se uplatňují

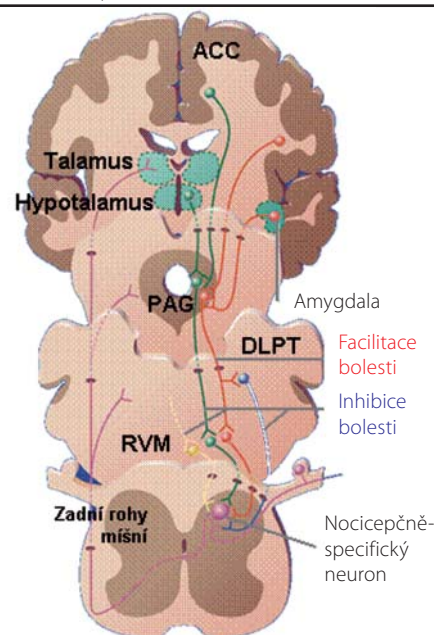
některá psychofarmaka ze skupin antidepresiv, antiepileptik a v některých případech i neuroleptik, která působí vedle neopioidních a opioidních analgetik jako adjuvantní analgetika (koanalgetika). Samotná nemají analgetický účinek, ale mohou zvyšovat analgetický účinek pravých analgetik nebo i samotná mohou mírnit bolest za určitých podmínek, zejména u neuropatické bolesti (33) (obrázek 3).

U periferních neuropatií jsou používány blokátory napětově řízených sodíkových kanálů, např. lokálně aplikovaný lidokain. Lékem první volby v léčbě neuralgie trigeminu je doporučován karbamazepin řadící se mezi antiepileptika. Obvyklá denní dávka je 600–900 mg, rozdělení do 3 dávek, maximální 1 200 mg.

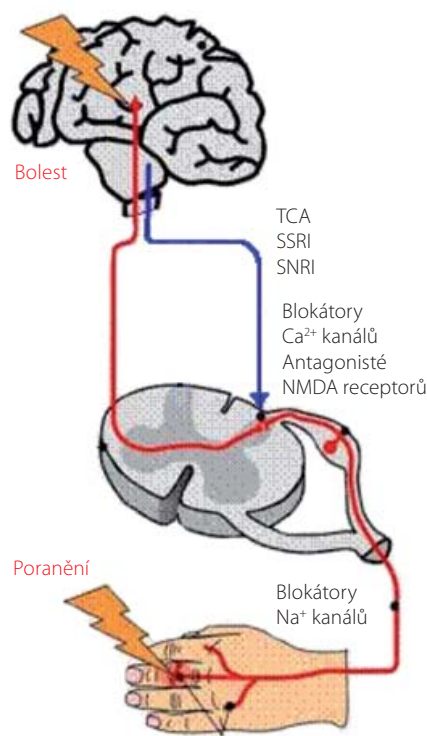
K oslabení senzitivace míšních neuronů slouží především blokátory kalciových kanálů (pregabalin, gabapentin) a antagonisté NMDA receptorů (ketamin), které brání vzniku „wind-up“ fenoménu. Pregabalin a gabapentin, patříci mezi antikonvulziva III. generace, ovlivňují bolest na periferní i centrální úrovni. Blokuji $\alpha 2\delta$ podjednotku vápníkových kanálů a tím redukují uvolnění neurotransmiterů v míše. Pregabalin je doporučován jako lék 1. volby v léčbě bolestivé neuropatie, postherpetické neuralgie a neurogenní bolesti. Obvyklá dávka je 2krát 75 mg, dávkovací rozmezí je 150–600 mg/den. Gabapentin je podle doporučení Evropské federace neurologických společností lékem 1. volby u bolestivé polyneuropatie (denní dávka 1 200–3 600 mg), postherpetické neuralgie a neurogenní bolesti a lékem 2. volby v léčbě neuralgie trigeminu (denní dávka 1 800–3 600 mg) (podrobnější přehled 34).

Na supraspinální úrovni a v descendentních antinocicepčních drahách působí antidepresiva, která zesilují serotonergní a noradrenergní inhibici. Z hlediska léčby chronické bolesti se ukazuje, že tricyklická antidepresiva (TCA) jsou poměrně spolehlivá pro léčbu chronické neuropatické bolesti, fibromyalgie a ostatních bolestí nejasného původu (35, 36). Nejčastěji bývá doporučován amitriptylin, avšak i imipramin, klomipramin, desipramin nebo nortriptylin mají prakticky shodný analgetický účinek (37). Analgetický účinek inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) není tak účinný v potlačení bolesti, ale může u pacientů s chronickou bolestí zlepšovat kvalitu života, především u těch, kteří trpí současně i depresí (38, 39). Z metaanalýz porovnávajících účinnost jednotlivých antidepresiv navzájem vyplývá, že SSRI mají poněkud horší účinek než TCA (40), což může být způsobeno polyfunkčním zapojením a lokalizací různých

Obrázek 2. Descendentní modulace bolesti. ACC: přední cingulární kůra; PAG: periakveduktální šed; DLPT: dorzolaterální pontinní regmentum; RVM: rostroventromediální prodloužená mícha (upraveno dle 10)



Obrázek 3. Místa účinku adjuvantních léčiv v terapii bolesti. Antagonisté NMDA receptorů brání vzniku centrální senzitivace, antiepileptika potlačují periferní i centrální senzitivaci. Antidepresiva se uplatňují především v descendentním systému tlumení bolesti (upraveno dle www.icagen.com)



typů serotonergních receptorů v rámci descendentní modulace bolesti. Jako nejefektivnější se ukazují látky s vyváženým duálním účinkem inhibující zpětné vychytávání serotoninu a no-

radrenalinu (SNRI) (41, 42). Duloxetin se používá v léčbě neuropatické bolesti a diabetické neuropatie. Účinek milnacipranu byl prokázán u fibromyalgií, postherpetické neuralgie nebo temporomandibulární bolesti, venlafaxin u diabetické periferní polyneuropatie.

V léčbě chronické bolesti se mohou uplatnit i některá atypická neuroleptika. U animálních modelů bolesti byl prokázán silnější analgetický účinek clozapinu v porovnání s olanzapinem (43). V klinické praxi byl vyzkoušen olanzapin, a to především v léčbě fibromyalgie (44), ale také v léčbě nádorové bolesti, kde se vedle potlačení intenzity bolesti také významně snížila spotřeba opioidů (45). Při léčbě fibromyalgie byl rovněž na malé skupině pacientů vyzkoušen quetiapin (v nízkých dávkách 25–100 mg/den), který byl sice bez většího analgetického efektu, ale pacientům významně zlepšil kvalitu života (46).

Závěr

Ze společných mechanismů deprese a chronické bolesti tedy vyplývá, že včasná a vhodně zvolená léčba chronické bolesti snižuje riziko vzniku deprese a dobře rozpoznaná a léčená deprese může bránit rozvoji chronické bolesti. Z klinického hlediska je důležité vědět, že přítomnost chronické bolesti u depresivních pacientů prodlužuje depresivní epizody a že naopak ústup chronické bolesti by mohl být pozitivním prognostickým markerem pro ústup deprese a blížící se remise. V tomto sdělení jsme se zaměřili na neurobiologické aspekty této problematiky, je však nutné zdůraznit, že profesionální diagnostika, interdisciplinární spolupráce a komplexní přístup s adekvátními psychoterapeutickými intervencemi snižuje rizika chronifikace bolesti i depresivní symptomatiky se všemi jejich zdravotními, psychologickými i sociálními následky. Že se jedná o velmi závažnou problematiku, o tom svědčí i v nedávné době proběhlá kampaň EFIC (Evropská federace algeziologických společností) v rámci Evropského týdne proti bolesti (12.–19. října 2009), která byla v letošním roce věnována právě tomuto tématu „Deprese a chronická bolest“.

*Podpořeno výzkumným záměrem
VZ MSM 0021620816.*

Literatura

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med 2003; 163: 2433–2445.
2. Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. Am J Med 1989; 86: 262–266.

3. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 39–47.
4. Williams LJ, Jacka FN, Pasco JA, et al. Depression and pain: an overview. Acta Neuropsychiatrica 2006; 18: 79–87.
5. Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. Psychopathology 2000; 33: 307–309.
6. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain 1999; Suppl 6: S121–126.
7. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 20–27.
8. Papežová H. Psychiatricko-psychologické aspekty bolesti. In: Kozák J, Papežová H. Kapitoly z léčby bolesti. Maxdorf, Praha 2002: 36–49.
9. Hunt P, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 83–91.
10. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annu Rev Neurosci. 1991; 14: 219–245.
11. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. J Neurosci 2004; 24: 10410–10415.
12. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, et al. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? J Neurosci 2007; 27: 4004–4007.
13. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 2005; 9: 463–484.
14. Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Severein NM. Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. Neurosci Lett 2001; 311: 193–197.
15. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Pain 2005; 115: 398–409.
16. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, et al. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 1275–1284.
17. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chalvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. J Neurosci 2008; 28: 1398–1403.
18. Moreno FA, Heninger GR, McGahuey CA, Delgado PL. Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. Biol Psychiatry 2000; 48: 327–329.
19. Van der Does A JW. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. J Affect Dis 2001; 64: 107–119.
20. Boyle Y, Anderson I, Barrett G, et al. 5-HT modulation of pain experience: a tryptophan depletion study. Eur J Pain, 2006; 10(Suppl.1): S76.
21. Campbell LC, Clauw DJ, Keefe FJ. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. Biol Psychiatry 2003; 54: 399–409.
22. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 1): 5–12.
23. Franklin KBJ. Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? Pharmacol Biochem Behav 1998; 59: 993–1002.
24. Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. Life Sci 1999; 65: 2269–2287.
25. Wood PB. Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. Pain 2006; 120: 230–234.
26. Borsook D, Beccera L, Carlezon Jr. WA, et al. Reward-version circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders. Eur J Pain 2007; 11: 7–20.
27. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol 2002; 66: 355–474.
28. Jasmin L, Tien D, Weishenker D, et al. The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. Proc Natl Acad Sci 2002; 99: 1029–1034.
29. Bondy B, Baghai TC, Minov C, et al. Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. Biol Psychiatry 2003; 53: 538–542.
30. Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, Mayer DJ. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. Science 1983; 219: 310–312.
31. Löfberg C, Agren H, Harro J, Orelund L. Cholecystokinin in CSF from depressed patients: possible relations to severity of depression and suicidal behaviour. Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8: 153–157.
32. Benedetti F. Placebo analgesia. Neurol Sci. 2006; 27(Suppl 2): S100–S102.
33. Kršák M. Přehled adjuvantních analgetik. Bolest 2009; 12: 129–131.
34. Mastík J. Antikonvulziva v léčbě bolesti, zejména neuropatické a migrény. Bolest 2009; 12: 133–138.
35. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000; 108: 65–72.
36. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2000; 15: 659–666.
37. Anders M. Antidepressiva v léčbě bolesti, vztah antidepressiv a analgetik. Bolest 2009; 12: 141–143.
38. Carter GT, Sullivan MD. Antidepressants in pain management. Curr Opin Invest Drugs 2002; 3: 454–458.
39. Rokyta R. Společné principy analgetik původně vyvíjených jako antikonvulziva a antidepressiva. Bolest 2009; 12: 125–128.
40. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389–400.
41. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 2000; 32: 305–316.
42. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 30–36.
43. Schreiber S, Getslev V, Backer MM, et al. The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. Pharmacol Biochem Behav 1999; 64: 75–80.
44. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 161–164.
45. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 346–350.
46. Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Calandre EP. An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 71–77.

**doc. RNDr. Anna
Yamamotová, CSc.**

UK v Praze, Ústav normální,
patologické a klinické fyziologie 3. LF
Ke Karlovu 4, 120 00 Praha 4
yamamota@lf3.cuni.cz

