

Ból i depresja

update 2017

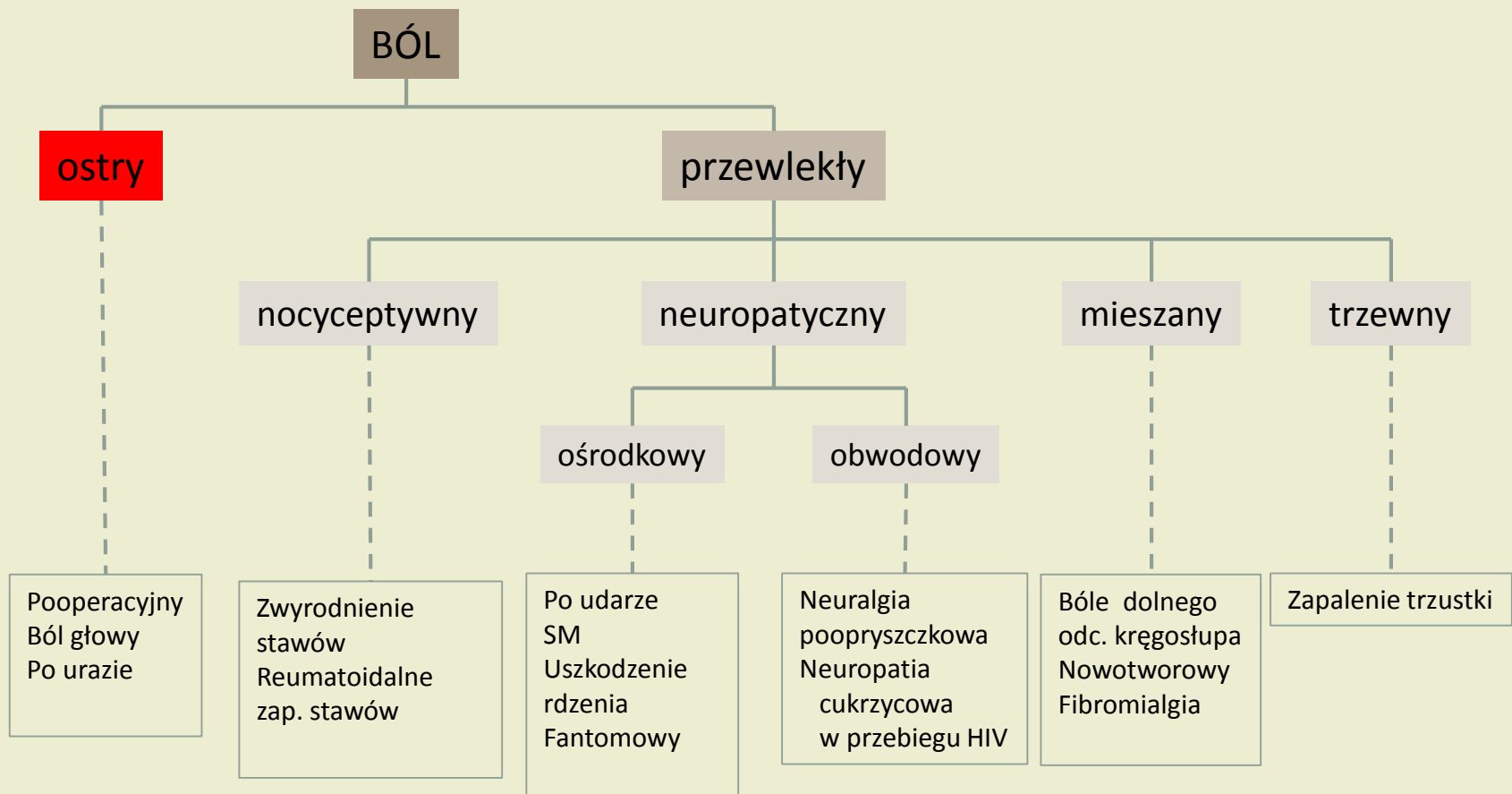
Jan Jaracz

Definicja bólu

wg Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Bólem

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z aktualnie występującym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek, lub też doznaniem opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia.

Rodzaje bólu



Epidemiologia przewlekłego bólu

Badanie w 15 krajach Europy + Izrael (n= 46 394)

Rozpowszechnienie przewlekłego bólu: 20%

z czego:

66% ból o umiarkowanym nasileniu (NRS = 5-7)

34% znaczne nasilenie (NRS = 8-10)

46% ból stały

54% ból przerywany

59% ból występował 2-15 lat

21% diagnoza depresji

61% częściowo lub całkowicie niezdolni do pracy

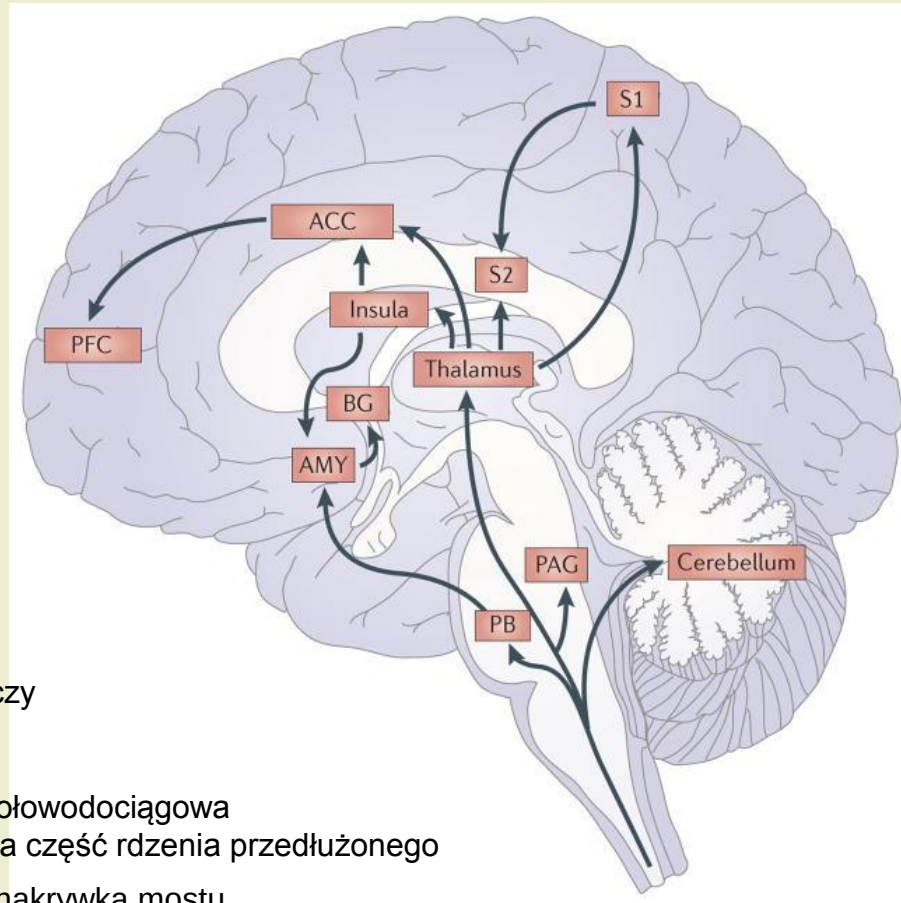
19% straciło pracę

Breivik i wsp. 2006

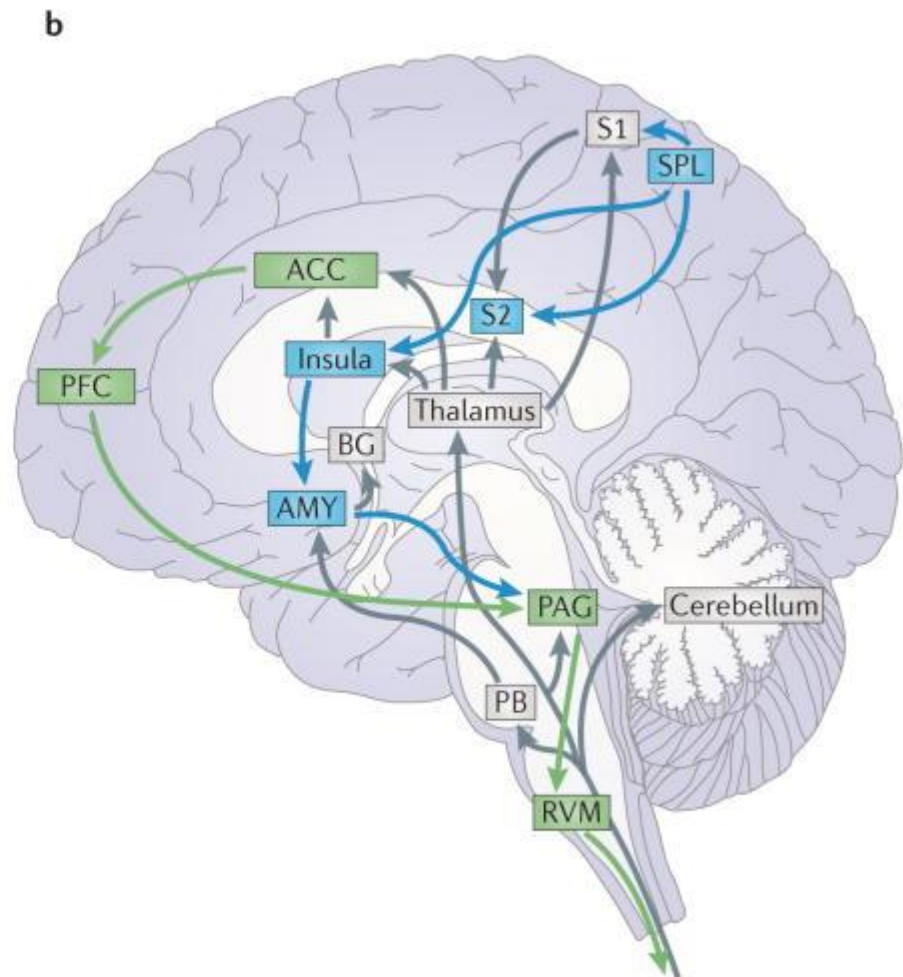
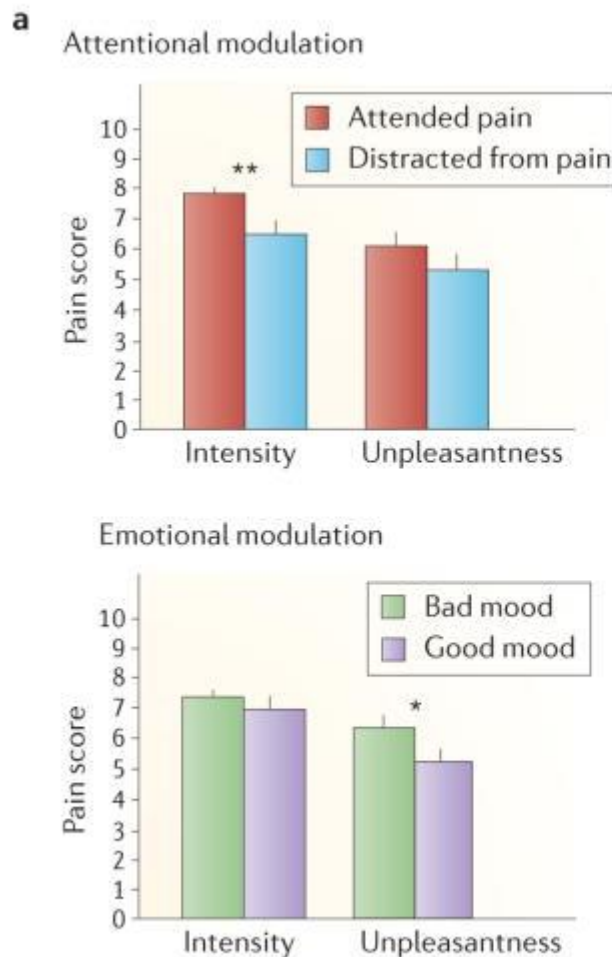
Epidemiologia depresji

- Zaburzenia depresyjne są jednym z częstszych stanów chorobowych
- Rozpowszechnienie depresji w ciągu życia wynosi około 10%

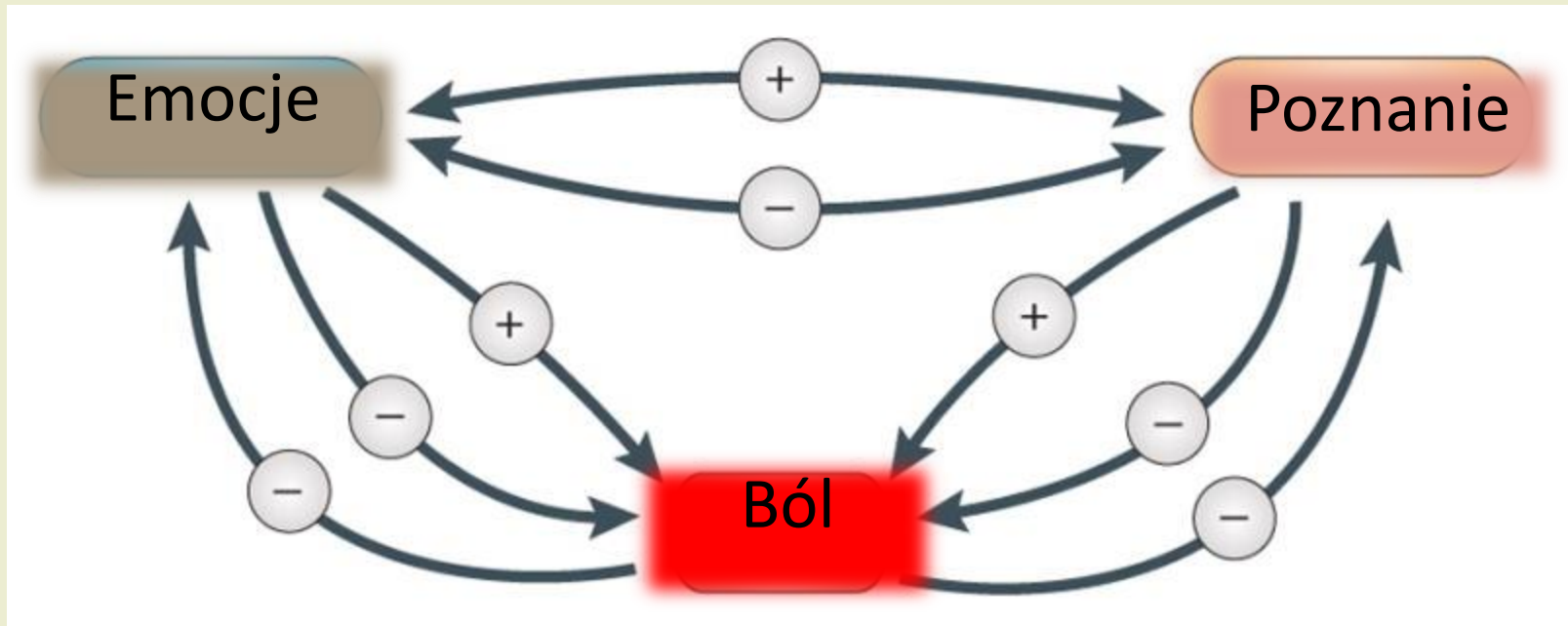
Przewodzenie i przetwarzanie bodźców bólowych

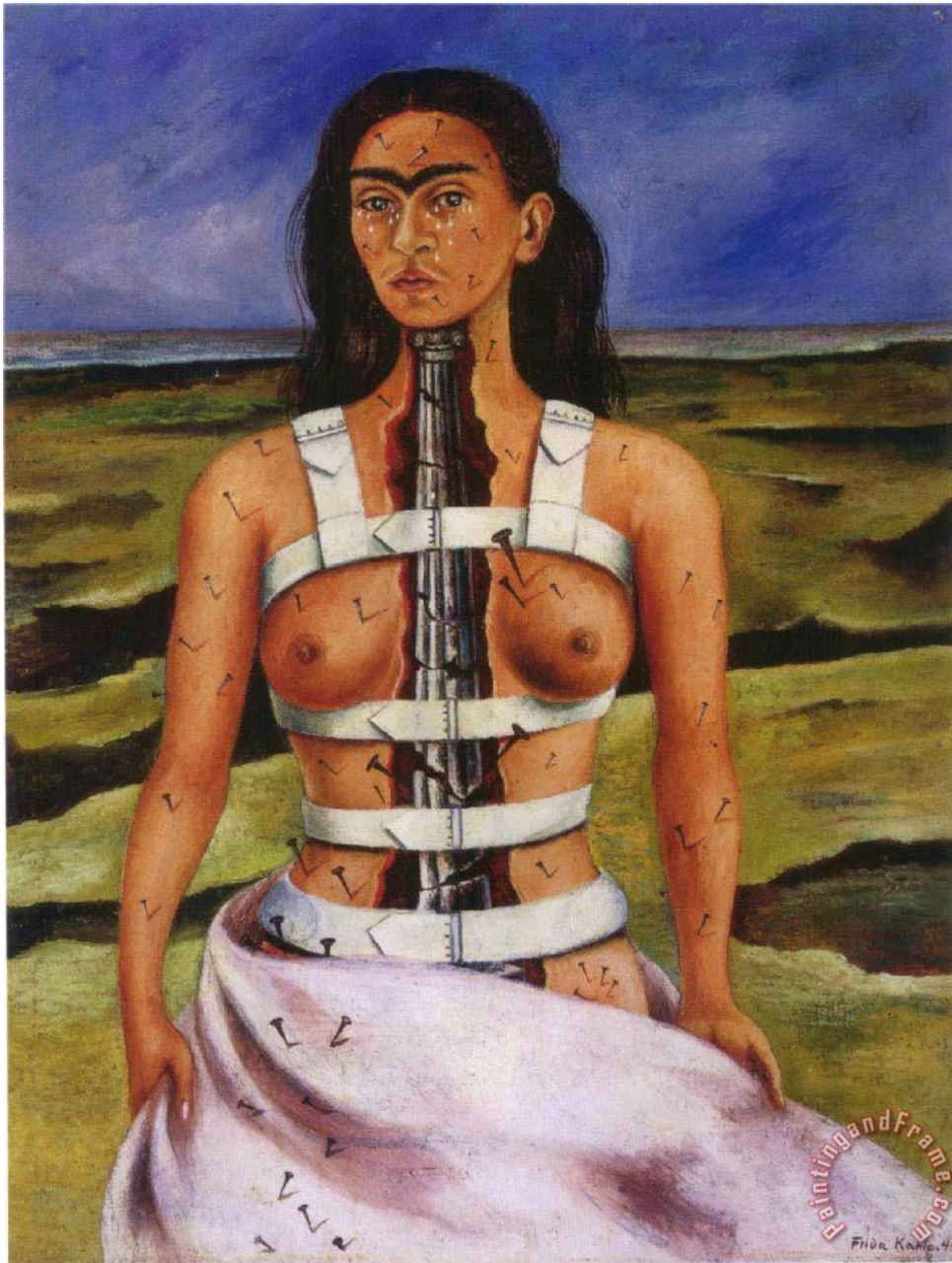


PFC-kora przedczołowa
ACC- przedni zakręt obręczy
BG-jądra podstawne
AMY- jądra migdałowe
PAG- substancja szara okołowodociągowa
RVM -brzuschno-dogłowowa część rdzenia przedłużonego
DLPT grzbietowo-boczna nakrywka mostu



PFC-kora przedczołowa
 ACC- przedni zakręt obręczy
 SPL- górny płat ciemieniowy
 BG-jądra podstawne
 AMY- jądra migdałowe
 PAG- substancja szara okołowodociągowa
 RVM -brzuschno-dogłówna część rdzenia przedłużonego
 DLPT grzbietowo-boczna nakrywka mostu





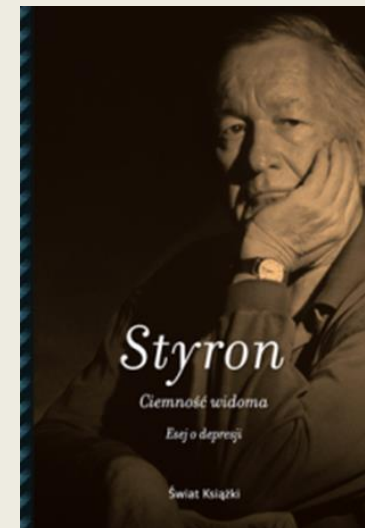
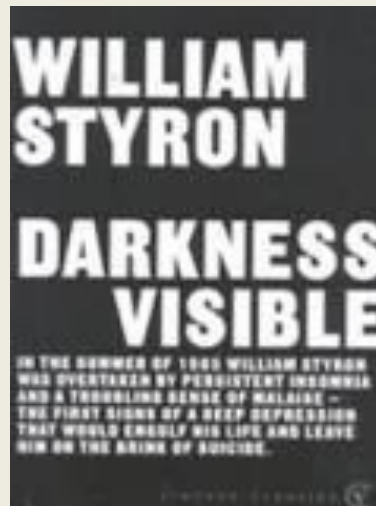
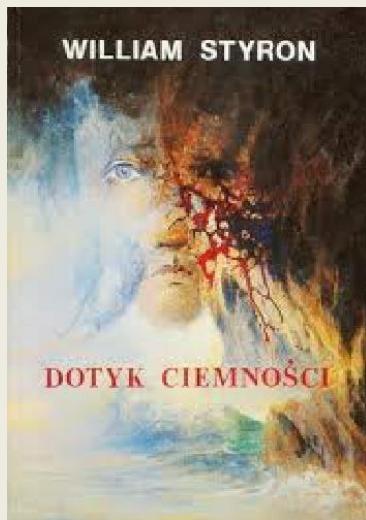
Frida Kahlo
The Broken Column (1944)

„Frida Kahlo i Diego Rivera. Polski kontekst”
CK Zamek Poznań



William Styron (1925-2006)

“Tajemniczo i w sposób całkowicie odległy od naturalnego doświadczenia, szara mgła horroru wywoływana przez depresję nabiera jakości bólu fizycznego.”



Depresja w zespołach bólowych

Kliniki leczenia bólu	52%
Oddziały ortopedyczne i reumatologiczne	56%,
Oddziałach specjalizujące się w leczeniu bólu twarzy	85%
Kliniki ginekologiczne	13%

Ryzyko wystąpienia depresji jest proporcjonalne do nasilenia bólu, jego częstości nawrotów, długości oraz ilości objawów.

(Bair i wsp. 2003)

Migrena	57%
Przewlekły napięciowy ból głowy	51%.

(Juang i wsp. 2000)

Ból w depresji

- **Przegląd 14 badań:**

Ból występuje średnio u 65% chorych z depresją

(Bair i wsp.2003)

- **Badania populacyjne 18 980 osób w wieku od 15 do 100 lat**

Objawy epizodu depresyjnego: 4% badanej populacji.

U 43,4% osób co najmniej jeden rodzaj bólu.

(Silverstein 2002)

Badania hiszpańskie

(Aguera-Ortiz i wsp. 2010)

- 3566 chorych leczonych z powodu depresji
- Rozpowszechnienie bólu: 59,1%
- U 42% badanych, którzy zgłaszali ból nie potwierdzono żadnej choroby somatycznej
- Częściej u:
 - kobiet
 - osób starszych
 - z bardziej nasiloną depresją
 - z nasilonym objawem „utrata energii”

Badania FINDER

(Demyttenaere i wsp. 2010)

- Badani: 3468 chorych leczonych z powodu depresji
- Przed rozpoczęciem leczenia
 - 56% badanych ból o nasileniu umiarkowanym/ciężkim
 - z czego:
 - U 54% wpływał on na funkcjonowanie
- Po 6 miesiącach leczenia odpowiednio u 32% i 28%
- Związek nasilenia bólu z: wiekiem, bezrobotni oraz ilością poprzednich epizodów i długością obecnego

Ból w depresji: Implikacje kliniczne

- Depresja+ współwystępująca zdiagnozowana choroba przebiegająca z bólem
- Depresja+ współwystępująca niezdiagnozowana choroba przebiegająca z bólem
- Depresja z objawami bólowymi

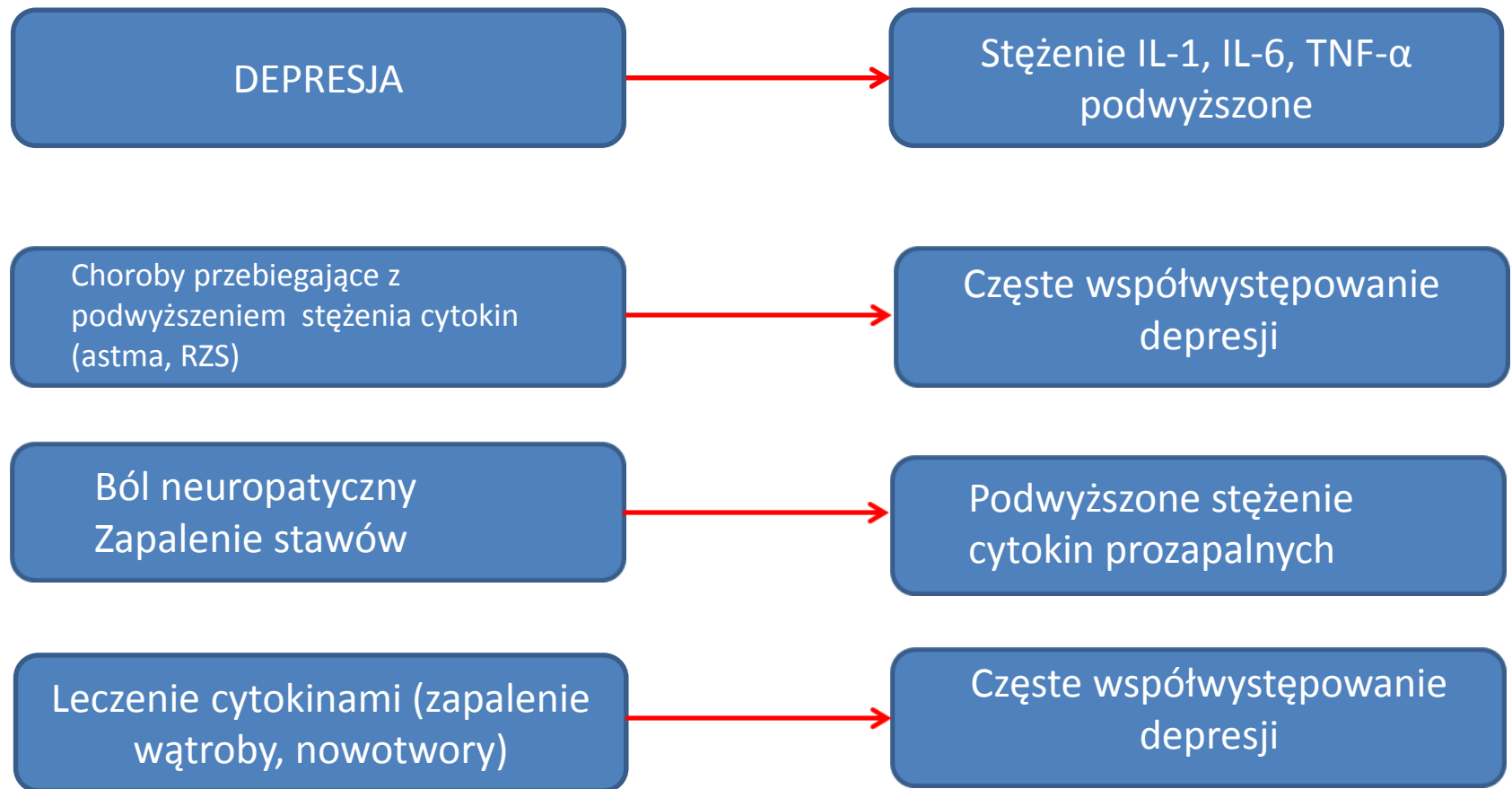
Ból w depresji: konsekwencje

- Depresja jest częściej nie rozpoznana
- Gorsza odpowiedź na leczenie i dłuższy czas do uzyskania remisji (Fishbain i wsp. 2015)
- Ból w remisji-większe ryzyko nawrotu
- Większe ryzyko zachowań samobójczych
- Większe koszty leczenia

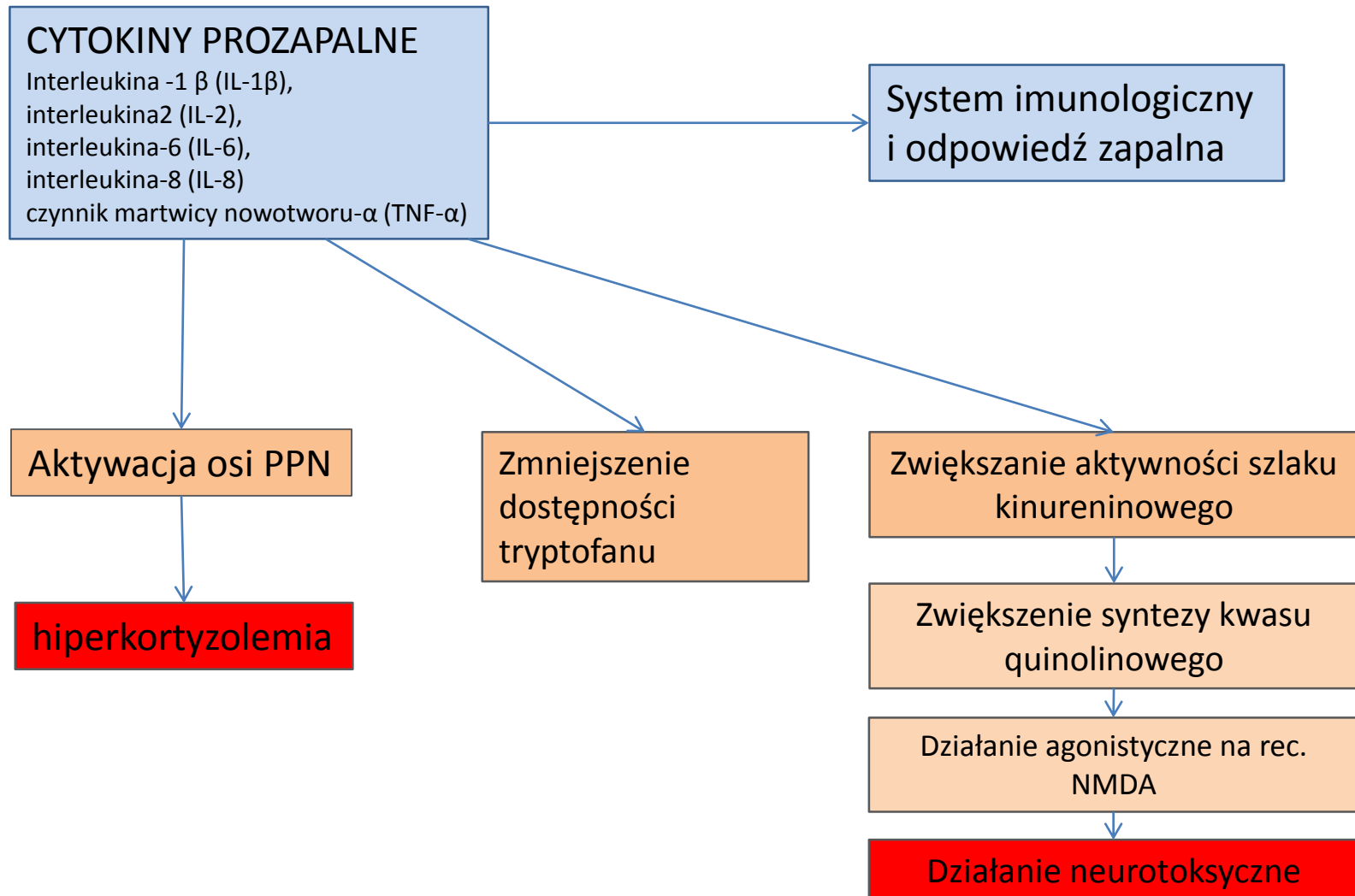
Przyczyny bólu w depresji

- Cytokiny prozapalne
- Glutaminian
- Substancja P
- Serotonina i noradrenalina
- Hipoteza uwrażliwienia

Cytokiny prozapalne-ból-depresja



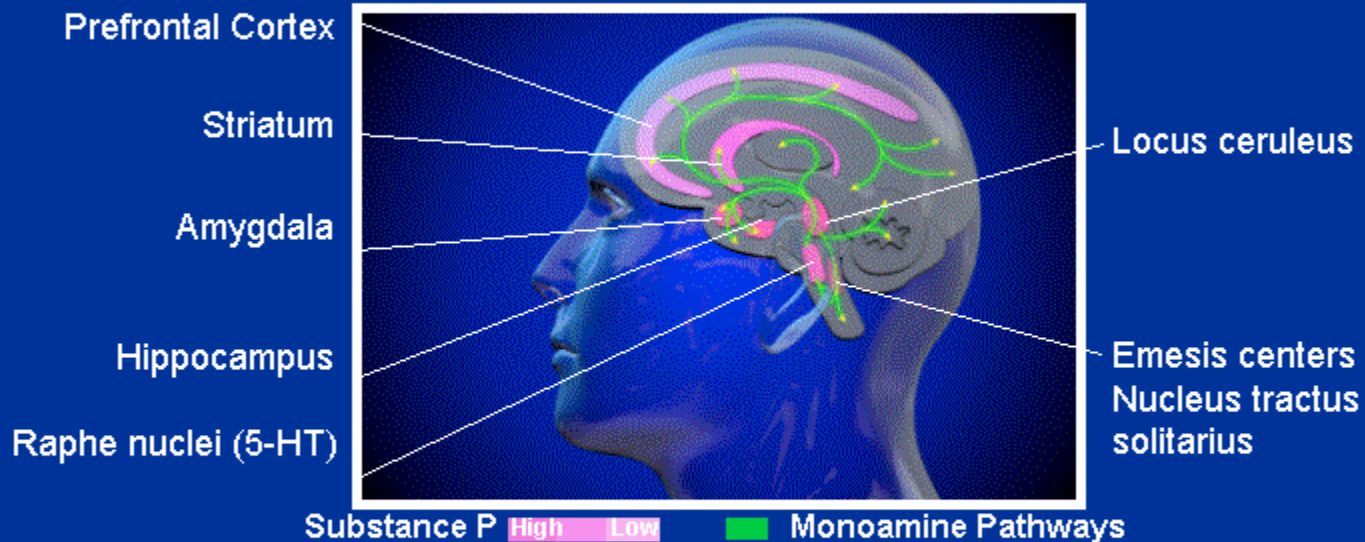
Ból w depresji: mechanizmy biochemiczne cytokiny prozapalne



Glutaminian-depresja- ból

- Receptory metabotropowe mGLU I, są zlokalizowane w strukturach mózgu związanych z przetwarzaniem bodźców bólowych.
- Zwiększona ekspresja receptorów mGLU w zwierzęcych modelach bólu.
- W depresji zwiększenie stężenia glutaminianu.
- Działanie przeciwdepresyjne leków modulujących przekazywanie glutaminergiczne (ketamina?, memantyna?).

Rozmieszczenie substancji P w mózgu



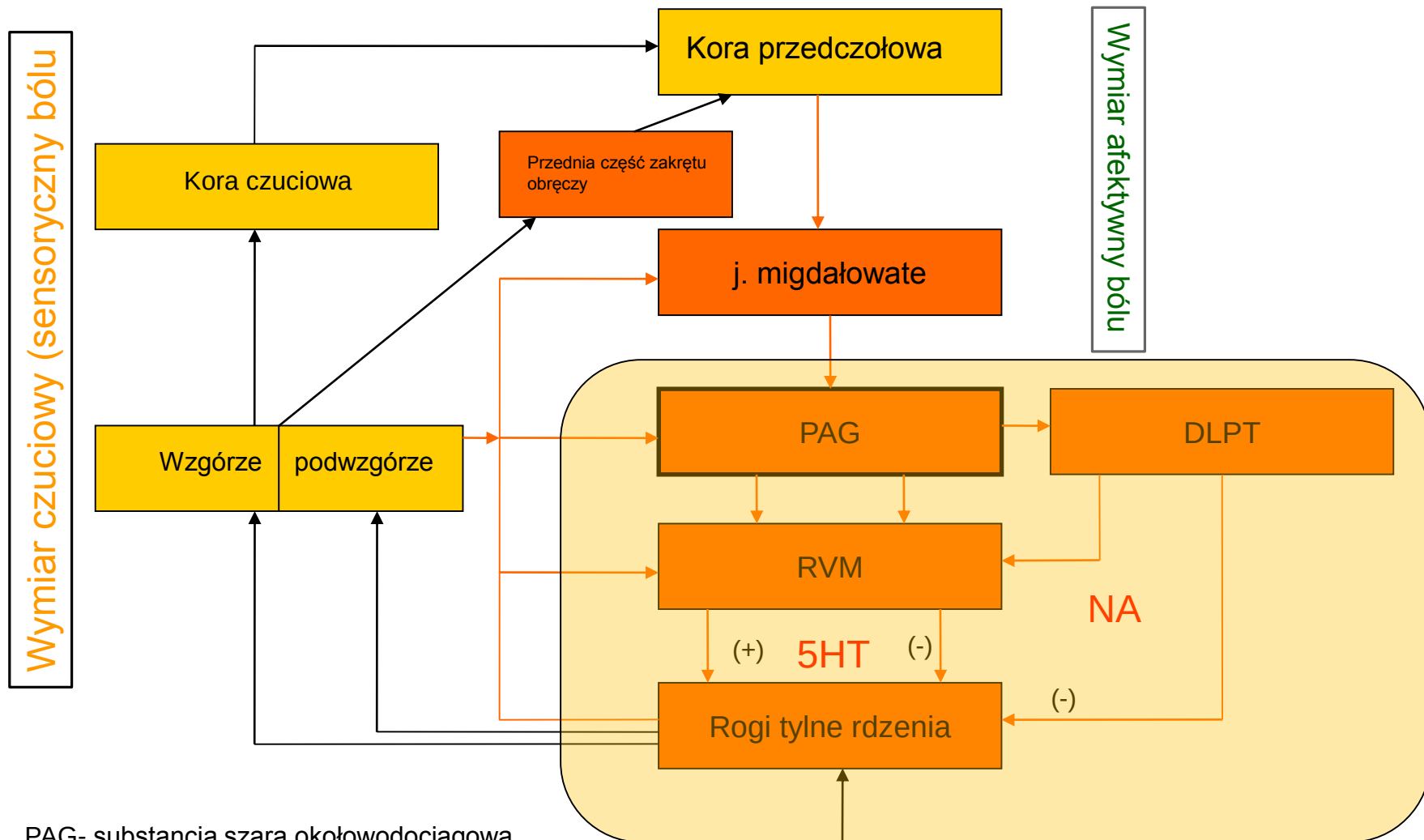
Substancja P i receptory neurokininowe-1 są obecne w wielu strukturach OUN

W tym także związanych z regulacją emocji, stresu i nastroju

Substancja P(SP)- depresja-ból

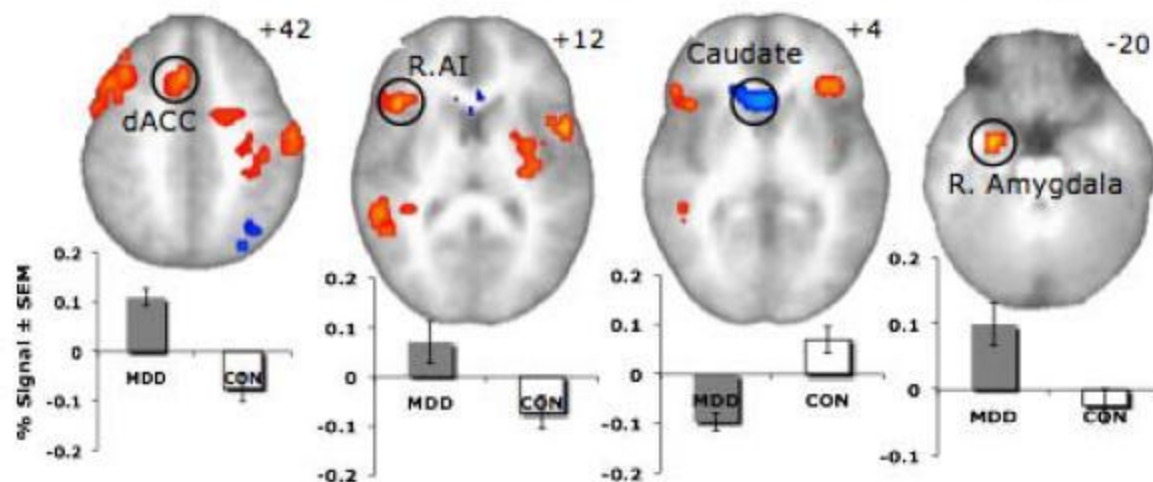
- Obecność SP i rec. NK-1R w układzie limbicznym sugeruje ich znaczenie w regulacji emocji
- W depresji- podwyższony poziom SP we krwi i płynie m-rdz.
- Ymniejszenie nasilenia objawów po leczeniu przeciwdepresyjnym → zmniejszenie stężenia SP
- Antagoniści rec. NK-1R w depresji: sprzeczne wyniki badań sprzed 10 lat

Dlaczego depresja boli? (Stahl 2002)

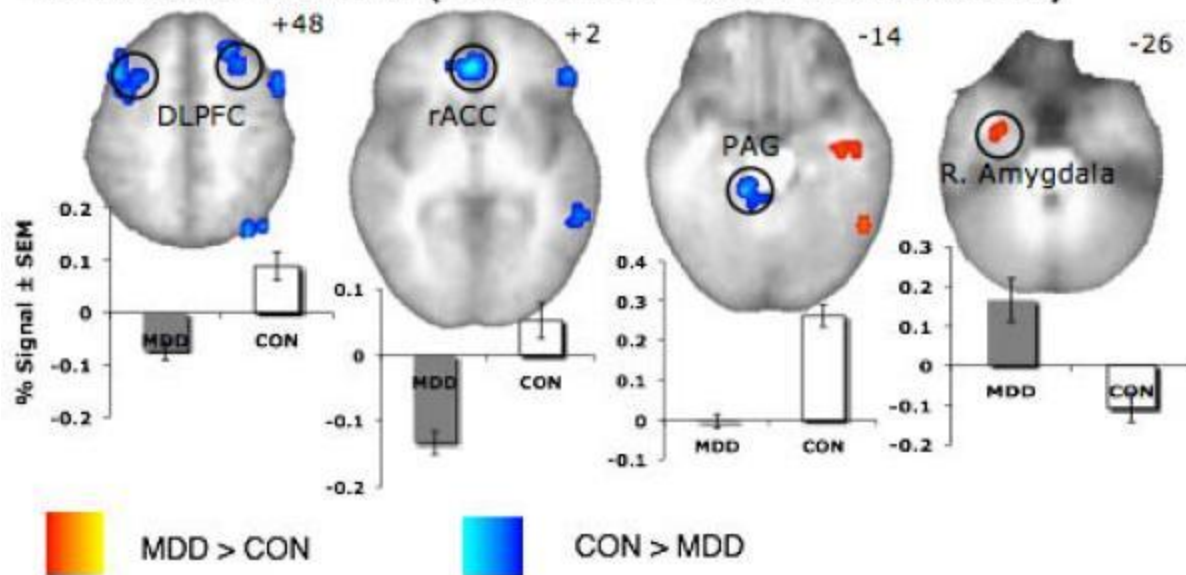


PAG- substancja szara okołowodociągowa
RVM -brzuszo-dogłowa część rdzenia przedłużonego
DLPT grzbietowo-boczna nakrywka mostu

A. Anticipation Period (Painful Heat - Non-Painful Warmth)

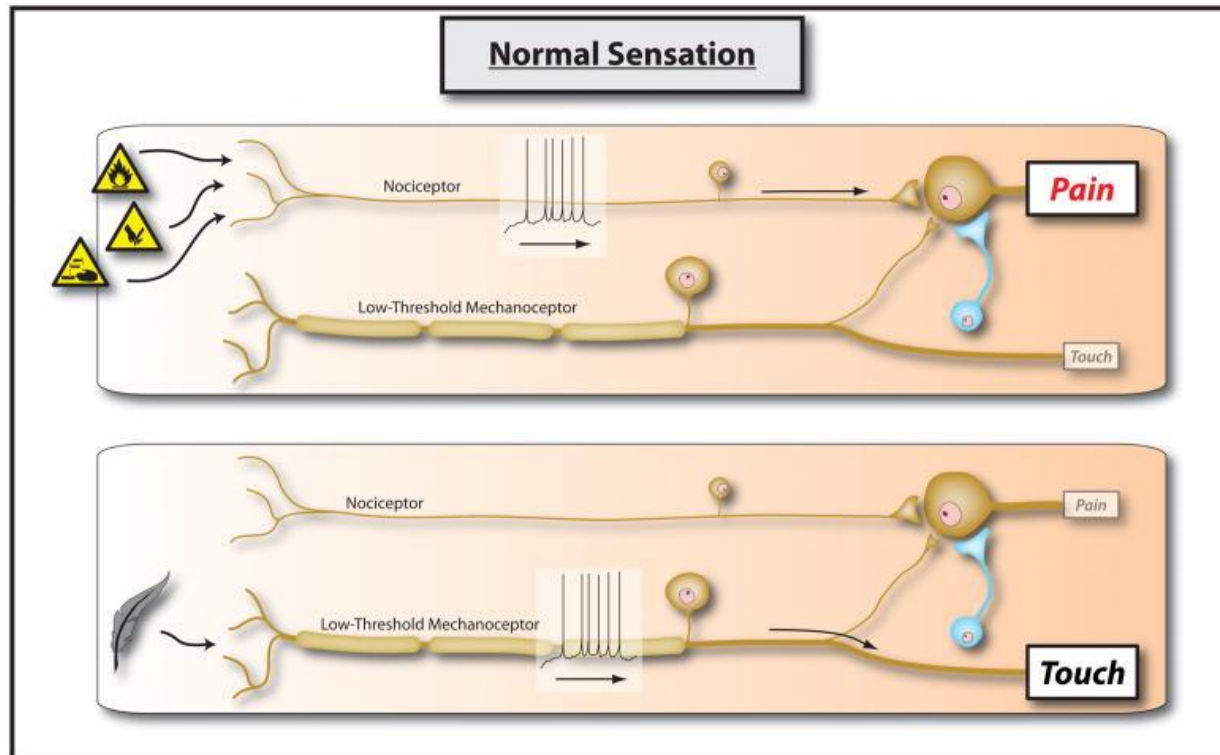


B. Stimulation Period (Painful Heat - Non-Painful Warmth)

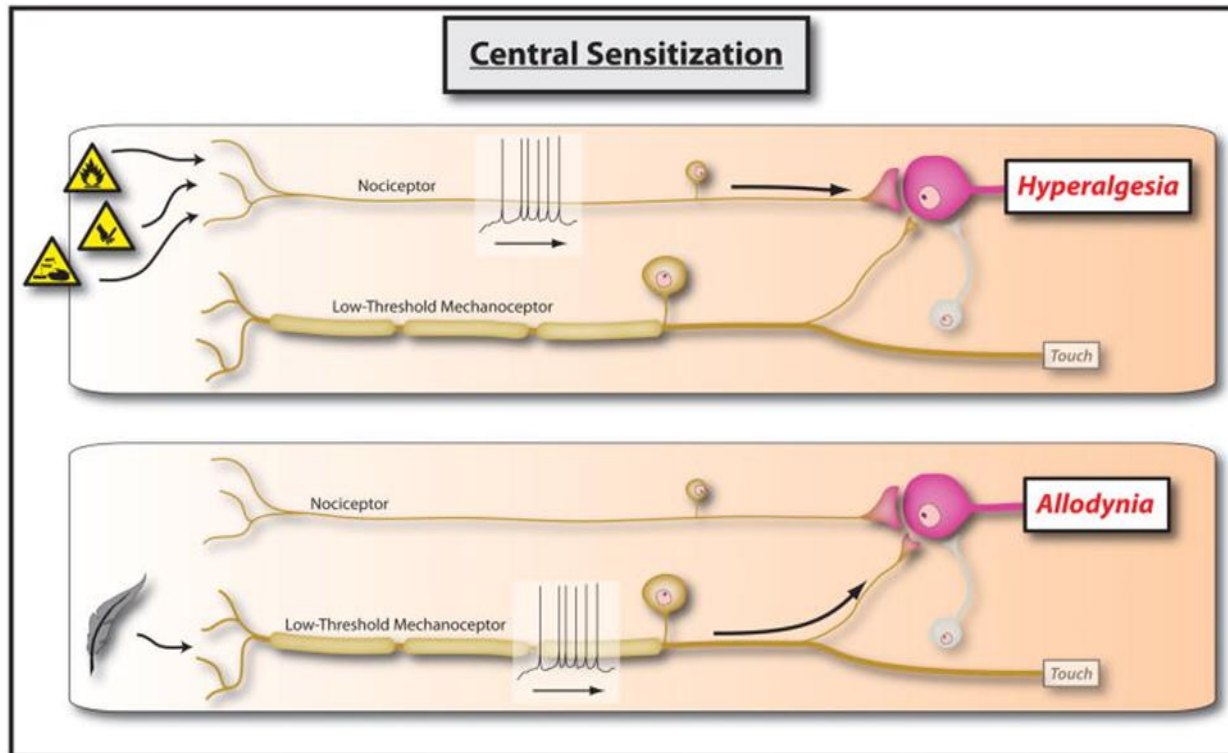


Hipoteza uwrażliwienia (Stahl 2007)

- Bodźce nocyceptywne spowodowane uszkodzeniem tkanki wywołują uwrażliwienie
 1. obwodowe- związane ze zmniejszeniem progu pobudliwości neuronów obwodowych oraz
 2. ośrodkowe spowodowane zwiększeniem pobudliwości neuronów rdzenia przedłużonego oraz zmianami neuroplastycznymi synaps, zmniejszenie procesów hamowania
- Po ustąpieniu pierwotnej przyczyny pozostają przewlekłe doznania bólowe o różnej lokalizacji.
- Istotne w postępowaniu terapeutycznym miałyby być wczesne zastosowanie leków hamujących przewodzenie bodźców bólowych, co mogłoby zapobiegać uwrażliwieniu obwodowemu i ośrodkowemu.



Woolf 2011: Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain



Woolf 2011: Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain

Czynnościowe zespoły somatyczne

Zespół centralnego uwrażliwienia

Central Sensitivity Syndrome

- Fibromyalgia
- Zespół jelita drażliwego
- Idiopatyczny ból dolnego odc. kręgosłupa
- Bóle głowy (napięciowe, migrena)
- Zespół bolesnego pęcherza, przewlekłe zapalenie prostaty
- Przewlekły ból miednicy

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bólu neuropatycznego

Metaanaliza 229 badań klinicznych

Wnioski:

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego są

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSNRI)

Pregabalina

Gabapentyna

Leki drugiego rzutu :

Przezskórna lidokaina

Przezskórna kapsaicyna

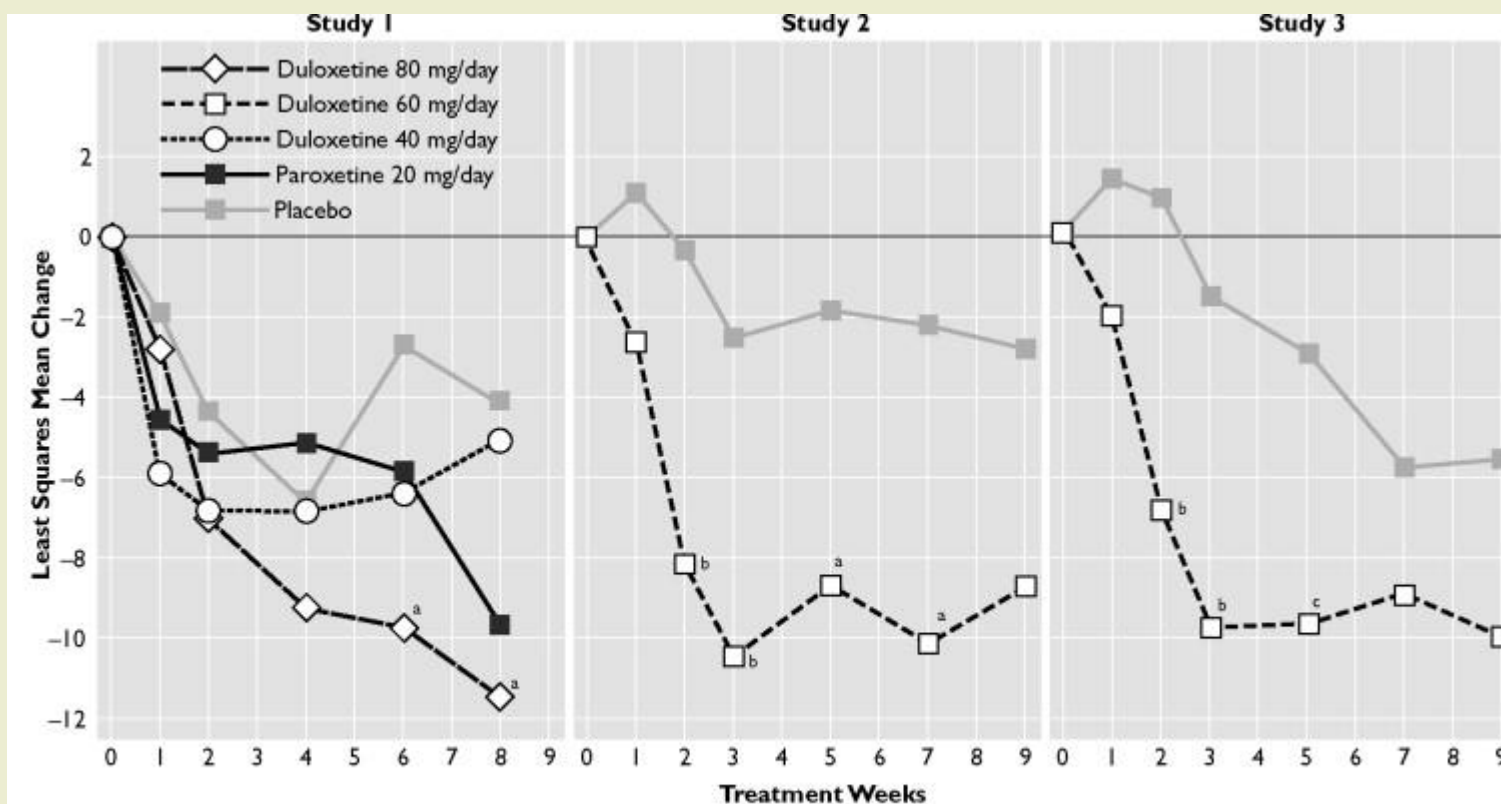
Leki trzeciego rzutu

opiaty

toksyna botulinowa A

Finnerup Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults:
a systematic review and meta-analysis Lancet Neurol 2015; 162–73

Zmiany nasilenia bólu chorych na depresję leczonych duloksetyną, paroksetyną lub placebo



^aSignificant difference, compared with placebo, $p \leq 0.05$.

^bSignificant difference, compared with placebo, $p \leq 0.001$.

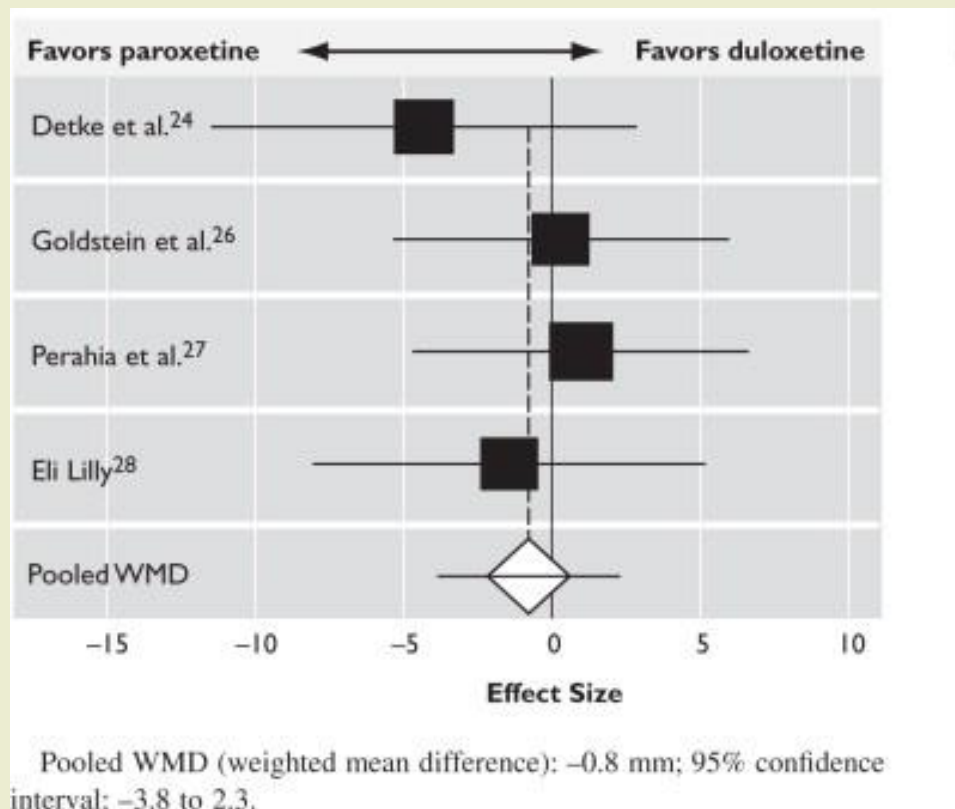
^cSignificant difference, compared with placebo, $p \leq 0.01$.

Goldstein i wsp. 2007: Effects of Duloxetine on Painful Physical Symptoms Associated With Depression

Zmniejszenie nasilenia bólu, a poprawa w zakresie nasilenie objawów depresji

- 50% poprawy w zakresie nasilenia bólu niezależnie od zmniejszenia nasilenia depresji. (Fava et al. 2004)
- Zmniejszenie nasilenia bólu o $> 50\%$ stwierdzono wcześniej (śr. 6,3 dni) niż zmniejszenie o $>50\%$ nasilenia bólu (7.6 dni),
- Podobnie w badaniach z użyciem escitalopramu i nortryptyliny (Jaracz i wsp. 2015)
- **Wniosek: Wpływ LPD na ból i objawy depresji może być niezależny**

Leczenie somatycznych objawów depresji lekami przeciwdepresyjnymi nowej generacji : przegląd systematyczny i metaanaliza

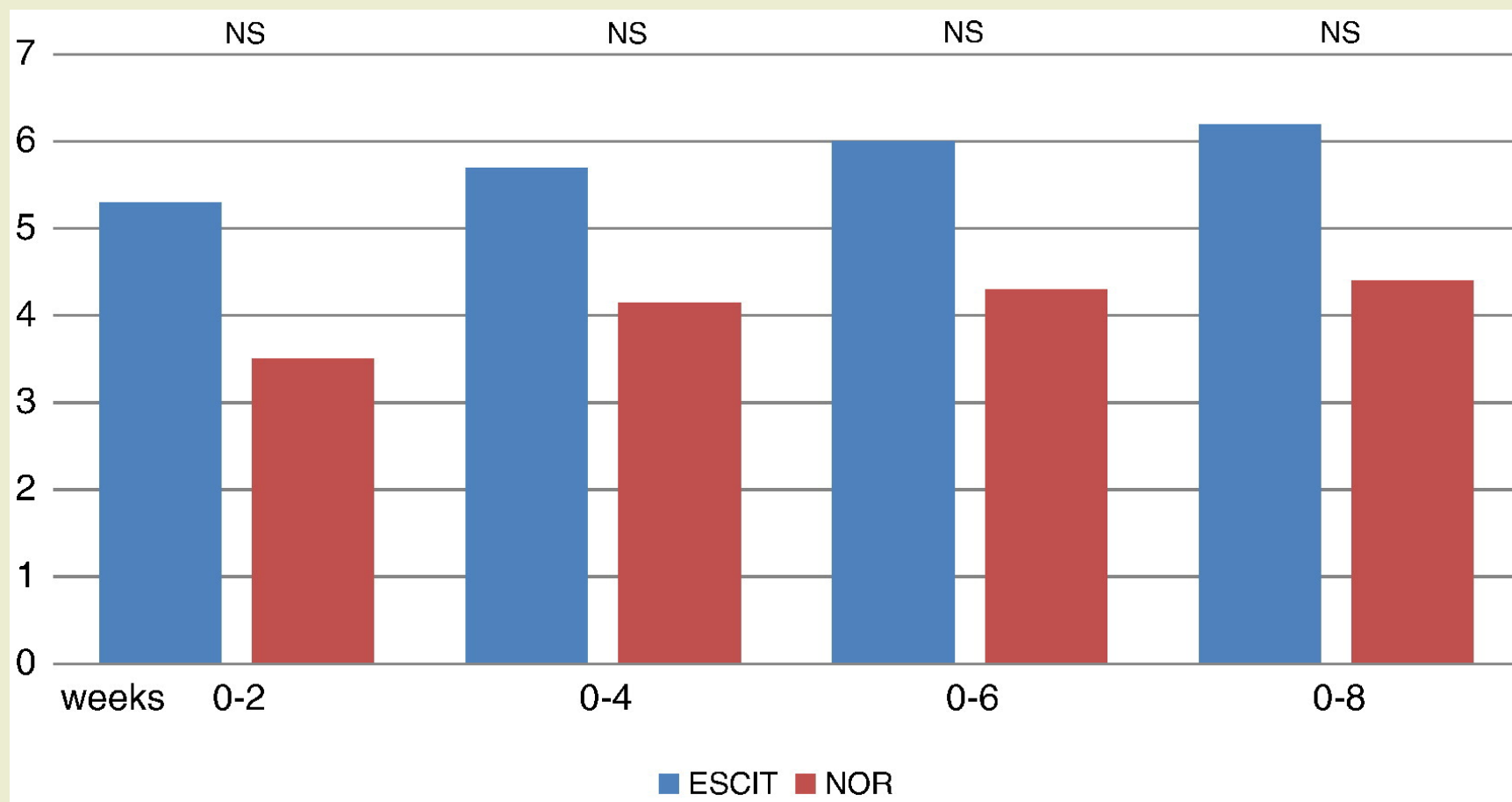


Krebs EE i wsp. 2008

Metaanaliza: Gebhardt i wsp.2016

- Cel: Czy poszczególne grupy LPD różnią się wpływem na objawy bólowe depresji
- Wnioski:
 1. SNRI oraz SSRIs, istotnie skuteczniejsze od placebo w łagodzeniu bólu w depresji
 2. Brak istotnych różnic w porównaniu z PL w przypadku TLPD
 3. Dodatnia korelacja między zmniejszeniem bólu i podstawowych objawów depresji

Porównanie różnic nasilenie bólu Między badaniem w dniu 0 (ESCIT śr. 6.7, NOR śr. 4.6) and i kolejnymi punktami badania u chorych leczonych escitalopramem (n=30) lub nortryptyliną (n=30) (Mann–Whitney test).



Jaracz i wsp. 2015

Nasilenie bólu oceniane przy pomocy skali VAS u chorych na depresję leczonych escitalopramem (E), norttryptyliną (N) oraz wenlafaksyną (V)

Days (D)	ESC (E) n = 30	NOR (N) n = 30	VEN (V) n = 30	E vs N vs V P value
D 0	6.68 (7.64)	4.56 (4.61)	5.69 (4.73)	0.299
D 14	1.10 (1.70)	1.05 (2.20)	1.30 (1.92)	0.102
D 28	0.07 (1.90)	0.41 (2.19)	0.87 (2.03)	0.612
D 42	0.67 (1.80)	0.29 (0.69)	0.41 (1.18)	0.191
D 56	0.76 (1.60)	0.29 (0.60)	0.37 (1.14)	0.469

Kruskal-Wallis H test with Monte-Carlo enumeration p-value

n number of patients, SD standard deviation,

Jaracz i wsp. 2017 (w druku)

Podsumowanie

- Objawy bólowe występują u około 50% chorych na depresję
- Mają niekorzystny wpływ na przebieg i odpowiedź kliniczną na leczenie.
- Patofizjologia tych objawów jest związana z zaburzeniem przetwarzania bodźców bólowych w mózgu
- Istotną rolę odgrywają także takie mechanizmy jak zaburzenia przekąźnictwa 5-HT i NA i nieprawidłową aktywację cytokin prozapalnych, substancji P.
- Wpływ leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania na ból w depresji jest przedmiotem badań.