

## Valu depressioonis, depressioon valu

Ülla Linnamägi – TÜ närvikliinik

valu, depressioon, serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid

**Valusündroomi ja depressiooni koosinemist on käsitletud meditsiinikirjanduses aastakümneid. Atüüpilisi valusündroomi on juba kaua ravitud antidepressantidega. Praeguseks on hakatud seisundit mõnikord nimetama ka depressiooni-valusündroomiks. Mõlemad sündroomid alluvad samale ravile, ägestavad teineteist, neil on sama bioloogiline substraat ja virgatsained. Praegu on depressiooni ja valu seos jälle huviorbiidis, kuna uued serotoniini, noradrenaliini ning dopamiini süsteemi toimivad antidepressandid on osutumas tõhusaks ka valusündroomide ravis.**

*... hingevalust rääkida ei maksa  
see on kõigil  
kõigil kel ta on  
viin sööb maksa  
palju ta ei maksa....*  
Juhan Viiding

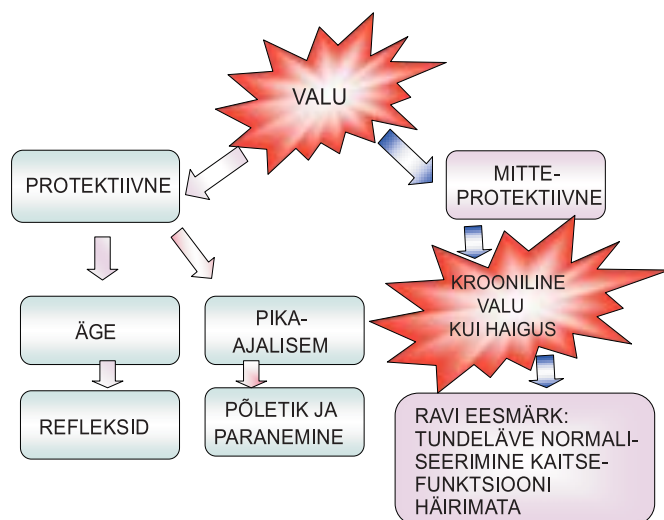
Nii valu kui ka depressioon on väga sagedased sündroomid nii perearsti kui ka erialaspetsialistide praktikas. Epidemioloogilised uuringud näitavad, et valusündroom esineb elu jooksul 24–37%-l rahvastikust ja valu on üks sagedasem arsti poole pöördumise põhjus. Meditsiiniajakirjades publitseeritakse aina rohkem artikleid, kus on käsitletud valu ja depressiooni seost. Selle üheks põhjuseks on valusündroomi ja depressiooni sage koosinemine ning osal juhtudel valu allumine samale ravile, sarnasusi on ka bioloogilises substraadis ja virgatsainetes. Mõlema haigusseisundi korral esineb palju katuvaid füüsilisi ja emotsionaalseid häireid ning seisundid võivad üksteist ägestada. Spetsialisti vaatenurgast on depressioonile viitavaks nn ebaoloogilise tunduv valu, s.t valu, mis on teadaolevate haiguste puhul ebatüüpilise paikme või iseloomuga (*medically unexplained pain*) (1–3). Valusündroomiga seoses on rohkem uuritud depressiooni ja neuropaatilise valu, fibromüalgia ja kroonilise valu seoseid, samuti valu kui depressiooniga kaasnevat sümptomit.

### Valu kui sümptomi ning depressiivse reaktsiooni muutumine haiguseks

Nii depressiivne episood kui ka valu on loomulikud reaktsioonid välisele ärritusele või situatsioonile. Mingist ajahetkest alates võivad nad kujuneda iseseisvaks ja ennast taastootvaks haiguseks, mis vähendab eluga toimetulekut ning võib viia töö- võimetuse tekkeni (4).

Valu vallandab kaitserefleksid, seda kas piirkonna reflektorse äratõmbena või immuunsüsteemi ja põletikureaktsiooni vallandamisena vastuseks koe mehhaanilisele ärritusele/kahjustusele (vt jn 1). Kui organism kasutaks valuärritusele vastusena nn mitteprotektiivset taktikat, nt kui puuduks reflektorne äratõmbereaktsioon valuärritusele või ei valita paranemist soodustavat käitumistaktikat, võib välisärritusest tingitud kahjustus olla suurem. Sama võib juhtuda, kui õigel ajal ei pöördata spetsialiseeritud abi saamiseks arsti konsultatsioonile. Sellega kasvab tõenäosus, et trauma saab kroonilise valu allikaks.

Ka stressist tingitud depressiivne reaktsioon (vrd valu) võib esineda tavalise, normaalse psüh-



**Joonis 1. Valu poolt põhjustatud organismi-reaktsioonid.**

hoemotsionaalse reaktsioonina elusündmustele. Distress (kohanemishäire, depressioon jt) on alati ebakohastumusliku tähendusega. Näitena võib tuua ülekoormusest tingitud läbipõlemissündroomi, kui organism/aju ei saa võimalust või ei taju vajadust puhata. Depressioon haigusena vallandub enamasti elusündmustest tingitud püsiva distressi foonil. Seos põhjuseks olnud elusündmuste ja depressiooni hilisemate episoodide tekkes nõrgeneb, depressioon võtab kroonilise iseloomu. Kui joonisel 1 lugeda valuravi eesmärki – tundeläve normaliseerimine emotsionaalset funktsiooni häirimata –, siis sobiks see ideaalselt ka depressiooni eduka ravi loosungiks.

Kui ohu märke õigel ajal ei teadvustata, nt mitteprotektiivse reaktsioonitüübi valimise korral, võib endise tervises seisundi taastamine osutada nii inimesele endale kui ka arstile raskeks ülesandeks. Sellistel juhtudel haigust põhjustanud esialgne somaatiline või psühholoogiline tegur ei pruugi enam valu (või distressi) tekitavat tähendust omada ja seda raskem on nimetatud põhjusest vabaneda.

### **Valu ja depressiooni koosinemine arvudes**

Depressiooni ja valu on teaduskirjanduses koos käsitletud juba aastakümneid, viimastel aastatel

on selliste publikatsioonide arv mitmekordistunud. J. Bair ja eksperdirühm publitseerisid aastatel 1966–2002 kirjanduse metaanalüüsil (1) kokku võetud tulemused valu ja depressiooni koosinemisest, sellest analüüsist jäeti välja ainult konkreetsete diagnoosidega juhud (perifeerne neuropaatia, fibromüalgia, reumatoidartriit, migreen, vähivalu). Nendes uuringutes hinnati patsientidel kroonilise valu esinemist. Krooniline on definitsiooni järgi valu, mis püsib või esineb sageli korduvalt rohkem kui 3 kuu jooksul, püsib rohkem kui 1 kuu pärast ägeda koekahjustuse paranemist või kaasneb mitteparaneva kahjustusega.

Esimesena võeti vaatluse alla patsiendid, kes olid arsti juurde pöördunud depressiooniga, kuid kellel uuringu käigus hinnati ka valusümptomite esinemist. Kokku analüüsiti 56 sellise uuringu tulemusi. Depressioonidiagnoosiga patsientidest esines valu 15–100%-l (keskmiselt 65%-l). Depressiivsete sümptomitega patsientidel olid sagedasemad alaselja- ja kaelavalud ning lihase-luustikusümptomid. Longituuduuris selgus, et depressiivsete sümptomite ilmnemine viitab kroonilise valu sagedasemale esinemisele.

Teiseks hinnati mitme eriala arstide poole valukaebustega pöördunud haigetel depressiooni-sümptomite levimust. Analüüsiks sobivaid uuringuid

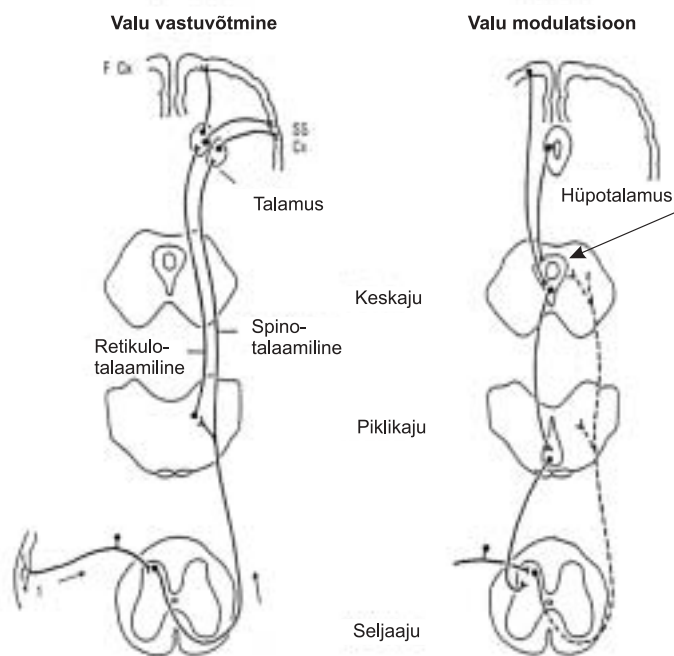
leiti 42. Depressiooni esines valusündroomiga arsti poole pöördunudest

- 52%-l valukliinikutes käinud patsientidest;
- 38%-l psühhiaatrikliinikutes käinud patsientidest;
- 56%-l ortopeedia- või reumatoloogiikliinikutes käinud patsientidest;
- 85%-l näovalu all kannatavatest patsientidest;
- 27%-l perearsti juures käinud patsientidest.

Märkimist värib siinjuures näovalu ja depressiooni sagedane koosinemine (85%). Sageli on neil juhtudel tegemist kas atüüpilise näovaluga, temporo-mandibulaarse valuga või siis kolmiknärvi vm neuralgiaga. Kahjuks on näovalu korral ravimiuuringuid serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNTI) vähe ning olemasolevadki on pigem juhtude kirjeldused, kuid nende tulemused näivad paljulubavad. Selle valutüübi ravi on aga eriti raske ja pikaajaline.

Populatsiooniuringus oli kroonilise valu patsientidel kolm korda suurem tõenäosus vastavuseks depressiooni diagnoosikriteeriumitele. Arstile peaks depressiooni kahtluse korral olema abiks, kui patsient ühe visiidi jooksul esitab hulga erinevate piirkondade valukaebusi.

Eelmainitud uuringu alusel selgus, et perearsti poole pöördujatest ei ole pooli depressioonikriteeriumitele vastavaid patsiente õigesti diagnoositud ega adekvaatselt ravitud. Esmatasandil kaebas somaatilisi vaevusi umbes 50% depressiooniga patsientidest ja 60%-l neist oli valu. Mida rohkem esines somaatilisi vaevusi, seda vähem mõeldi esineda võivale depressioonile. Samas on oluline teada, et valuravi halvemat kaugtulemust mõjutab depressiooni kaasumine (22 uuringu analüüsi põhjal). Ka depressiooniga patsientidel on rohkem valukaebusi, intensiivsem valuaisting, pikemad valuperioodid ja valu ravile allumatus.



**Joonis 2. Vasakul: notsitseptiivse närvilekande süsteem. Valustiimul aktiveerib perifeerse valuretseptori. Seljaajus on kaks ülenevat juhteteed, spinotalaamiline ja spinoretikulotalaamiline. Lõpptulemusena jõuab signaal frontaalsagara ajukoore ja somatosensoorsesse ajukoore parietaalsagaras. Paremalt: valu moduleeriv süsteem. Sisendid frontaalsest ajukoorest ja hüpotalamusest aktiveerivad keskajus (noolega tähistatud) närvirakud, mis peaksid vajaduse korral kõrgemate ajukeskuste kätel pidurdama valu edasi andvaid rakke seljaajus.**

## Valu ja depressiooni ühine bioloogiline substraat?

Valuregulatsiooni bioloogiliseks eesmärgiks on kontsentreerida tähelepanu olulisele välisinfole ja suruda alla sisekeskkonnast tulevad sellised impulsid, mis ei ohusta organismi talitlust. Neuromediaatorid noradrenaliin ja serotoniin on selle ülesande vahendamisel võtmerollis. Samas on nende ainete tasakaalu nihe teadaolevalt ka depressiooni tekke oluline põhjus.

Depressiooni korral on virgatsainete, nt serotoniini ja noradrenaliini tasakaal häiritud, sisekeskkonnast tulevad bioloogiliselt mitteolulised impulsid võimenduvad ja pääsevad teadvusse. Periakveduktaalne (ajuveejuha ümbruse) hallaine keskajus on releejaamaks impulssidele, mis tulevad mandelkehast, hüpotalamusest ja otsmikusagarast. Seal asuvad „lülitifunktsiooniga“ (*on/off*) rakud, kus impulsi ülekannet moduleerivad noradrenaliin ja serotoniin.

Sisendid frontaalsest ajukoorest ja hüpotalamusest aktiveerivad keskaju närvirakke, mis kontrollivad valuimpulsi edasiandvaid rakke seljaajus (vt jn 2). Depressiooni korral sisekeskkonna impulsid võimenduvad virgatsainete vähesusest tulenevalt ja pääsevad teadvusse ka juhtudel, kui valu ei oma bioloogiliselt olulist häiresignaalina toimivat tähendust. Tervel inimesel kandub pidurdav toime valu moduleerivates alanevates juhteteedes serotoniini abil seljaaju tagasarve tundeneuronitele. Noradrenaliin omakorda surub alla notsitseptiivsete neuronite aktiivsust seljaaju tagasarves.

Seega peaks kroonilist tüüpi valude korral ravi nii serotonergiliste kui ka noradrenergiliste ravimitega aitama pärssida valuimpulsside teadvusse pääsemise eest.

## Neuropaatiline valu ja antidepressandid

Neuropaatiline valu tekib perifeerse või kesknärvisüsteemi kahjustuse või funktsioonihäire korral, mitte aga valuretseptorite ärritusest. Diagnoosile võib viidata valu, mis on ebaproportsionaalselt intensiivne võrreldes koekahjustuse ulatusega. Valu esineb kas allodüüniana või düsesteesiana (nt põletustunne, surinad) ja neuroloogiliselt leitakse vastava

närvi kahjustusele viitav leid. Neuropaatilise valu põhikategooriateks on deaferentatsioonivalu ja sümpaatiline valu ning põhjuseks sümpaatiliste ja somaatiliste närvide kokkupuude ja lokaalne põletik.

Sagedasemad neuropaatiad on diabeetiline jt metaboolsed neuropaatiad, postherpeetiline neuropaatia, samuti närvi kompressioon (nt neuroom, diski prolaps). See võib väljenduda allodüüniana, s.o tegelikult valu mittepõhjustava stiimuli tajumine valuaistinguna, või siis hüperalgeesiana ehk valuaistingu suurenenud tundlikkusena.

Neuroloogide igapäevapraktikas on siiani sagedasima preparaadina kroonilise valu ravis kasutatud tritsüklilisi antidepressante (eriti amitriptüliini) ja epilepsiaravimeid (karbamasepiin, uue põlvkonna preparaadid). Tõestatud on amitriptüliini ja imipramiini tõhusus diabeetilise neuropaatia raviks, samuti amitriptüliini tõhusus postherpeetilise neuropaatia raviks. Viimast ravimit kasutatakse ka võrdlusravimina enamikus valuravi uuringutes. Tõenduspõhist kinnitust on leidnud diabeetilise neuropaatia leevenemine bupropioonraviga mitte-depressiivsetel patsientidel. Selle uuringu alusel kinnitas 75% patsientidest valuskoori vähenemist 30% võrra ning see on sama toime kui gabapentiinil, tritsüklilistel antidepressantidel ja opioididel (6). Praeguseks lisandub aina uusi andmeid SNTI tõhususest neuropaatilise valu ravis (7, 8).

Duloksetiiniga on tehtud mitmeid uuringuid. 457 patsienti hõlmanud uuring tõestas 50%-lise valuskoori vähenemise võrreldes platseeboga ( $p < 0,001$ ). Lisaks on tõestatud ka selle preparaadi kulutõhusus võrreldes muu raviga (9). Ka venlafaksiiniga tehtud uuring näitas, et preparaat on niisama tõhus kui tritsüklilised antidepressandid ja gabapentiin (10, 11).

Milnatsipraaniga ei ole tehtud neuropaatilise valu ravimiuuringuid, kuid on avaldatud huvitavaid juhukirjeldusi. Näiteks glossodüünia ravis kasutatuna vähenes valu >50%, 10 patsiendist 6-l juba esimesel nädalal (12). Juhukirjeldusi on ka temporo-mandibulaarse valu ja postherpeetilise neuralgia ravi tõhususest milnatsipraaniga.

**Fibromüalgia** on üheks kroonilise valu vormiks. Tegemist on laialt levinud valuga, mis on tingitud valutöötluse häirest kesknärvisüsteemis (13). Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi kriteeriumide alusel aastast 1990 on fibromüalgia diagnoosimise aluseks krooniline laialdane eri piirkondade valu esinemine vähemalt 11 valupunktis teatud kindla lokaliseerimisega 18 punkti kehal (14). Fibromüalgia kuulub tsentraalse valu sündroomide gruppi ning põhjuseks on valusignaali analüüsi häire kesknärvisüsteemis. Lihtsustatuna öeldes on selle seisundiga inimestel valulävi madalam (13). Kuigi fibromüalgia on naistel ainult 1,5 korda sagedasem kui meestel, on valupunktide ülitundlikkus naistel 11 korda tõenäolisem. Valupunkte esineb rohkem ka distressis isikutel (14). Fibromüalgia esinemiseks on ka geneetiline eelsoodumus: selle diagnoosiga patsientide lähisugulastel on 8 korda suurem risk nimetatud valu tekkeks. Leitud on polümorfismid 5-HT 2A (serotoniini transporter) ja dopamiini retseptor 4 geenides. Kõik polümorfismidega geenid toimivad monoamiinide transpordis või metabolismis (15).

Ka selle valutööbi raviskeemi on lisandumas SNTId. Fibromüalgia ravimiuring milnatsipraaniga andis 75% patsientidel üldise paranemise ning 37% ravitustest tunnistasid vähemalt 50%-list valu vähenemist *versus* 14% kontrollrühmas ( $p < 0,05$ ). Lisaks kinnitasid patsiendid elukvaliteedi paranemist ja depressiooni vähenemist (16). Fibromüalgia ravi on osutunud tõhusaks ka duloksetiiniga. Ravitulemus oli parem naispatsientidel, aga neid oli ka uuringurühmas rohkem. Patsientidel vähenes valupunktide arv ( $p = 0,002$ ) ja valuskaala skoor ( $p = 0,004$ ), paranes valulävi ( $p = 0,002$ ) ja valuskoor ( $p = 0,008$ ) (17).

### **Valu multidimensionaalne raviskeem**

Tasub alati korrata, et valuravis on ravimid ainult üks komponent ja sageli mitte kõige tähtsam. Üheks olulisemaks lülis valuga hakkamasaamise parandamisel on kognitiiv-käitumisravi. Kaks valuhaigetel domineerivat käitumistaktikat vajaksid spetsialisti abiga ümberhindamist ja mõistuspärast suunamist.

Üheks kroonilise valu haigete käitumist juhtivaks jooneks on hirm liigutada, kuna liigutusel võib tekkida valu. Seetõttu püütakse vältida kõiki liigutusi ning tegevusi, mis võiksid põhjustada valu, ja aina suureneb sõltuvus abistajast. Hirm valu taastekke ees põhjustab võimalike valu tekitavate situatsioonide vältimist ja see süveneb ajas (18, 19). Markantsemaks näiteks äsja kogetud valust on korduvate radikulopaatialõikuste järel ennast valu tõttu invaliidiks pidav meesterahvas, kes isegi sokkide jalgapanemisel tekkida võivat valu kardab seda võrd, et väldib tegevust ja vajab selleks abistajat, kuigi kahjustuse ulatus seda ei eeldaks.

Teiseks teguriks, mis kroonilise valu korral patsientidel võib esineda, on reageerimine valule kui katastroofile ning sellega kaasnev ülemäärane ärevus. Patsient ei kohane valuga, kogeb valu tegelikust tugevamana, ta toimetulek on raskem ja puue suurem. Sellise reageerimisstiili juures on isikul eelsoodumus valu krooniliseks muutumiseks suurem ja tavaliselt on neurootilisus see isiksuseomadus, mis suunab valima sellist käitumisstrateegiat. Kuigi reaktsiooni aluseks on prefrontaalse ajukoore suutmatus valuaistingut adekvaatselt reguleerida, on ka seda võimalik tasandada mõtlemise suunamisel (20–22). Ravikehakultuur on taastusravi skeemis võrdne komponent valuvaigistitega enamiku krooniliste valusündroomide korral.

Kõiki neid meetodeid soovitatakse aga ka depressioonihaigetele, kuigi suunitlus võib olla erinev.

### **Kokkuvõtteks**

Antidepressantide ravimimaailm laieneb üha kiiremini seoses suureneva nõudlusega. Ka valuvaigistite ridadesse tulevad uued preparaadid. Aina suuremaks muutuvate võimaluste juures osutub arstil üha keerukamaks orienteeruda sobiva ravimi valikul ja otsustamisel, kuidas konkreetse valusündroomi ravi jätkata. Kui esialgu võib tunduda võõristav valu üle kaebava patsiendi ravimisel klassikalist valuvaigistit mitte kasutada ja see antidepressandi vastu välja vahetada, siis arsti teadlikkus ja adekvaatne ravimi toime selgitamine

suurendab patsiendi soodumust ravimit vahetada . Loomulikult võiks patsiendil olla raviskeemis lisaks ka valuvaigisti, eriti nende krooniliste valude puhul, kui haiguse iseloomust tingituna esineb periooditi valu ägenemisi. Esmatähtsaks jääb julgustamine

füüsiliselt aktiivseks elustiiliks, et sel moel valust üle olla. Abiks võiks olla kognitiiv-käitumisravi spetsialistid, kuid sellega saab hakkama ka iga arstikunsti valdav empaatiavõimega tohter.

### Kirjandus

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity. *Arch Int Med* 2003;163:2433-45.
2. Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, et al. The association of depression and painful physical symptoms – a review of the European literature. *Eur Psychiatry* 2006;21:379-88.
3. Stahl S, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:S9-13.
4. Kapfhammer H-P. Somatic symptoms in depression. *Dial Clin Neurosci* 2006;8:27-39.
5. Williams LJ, Jacka FN, Pasco JA, et al. Depression and pain: an overview. *Acta Neuropsychiatrica* 2006;18:79-87.
6. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8.
7. Goldstein D, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18.
8. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346-56.
9. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, et al. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Am Pain Soc* 2006;7:399-407.
10. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel TG, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:407-16.
11. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-9.
12. Toyofuku A. Efficacy of milnacipran for glossodynia patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003;7(S1):23-4.
13. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, et al. Abnormal sensitisation and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001;91:165-75.
14. Dadabhoy D, Claw J. Therapy insight: Fibromyalgia – different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-72.
15. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:157-63.
16. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:S27-S35.
17. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
18. Boersma K, Linton J. How does persistent pain develop? An analysis of the relationship between psychological variables, pain and function across stages of chronicity. *Behav Res Ther* 2005;43:1495-507.
19. Ciechanowski P, Sullivan M, Jensen M, et al. The relationship of attachment style to depression, catastrophizing and health care utilisation in patients with chronic pain. *Pain* 2003;104:627-37.
20. Rode S, Salkovskis P, Dowd H, et al. Health anxiety levels in chronic pain clinic attenders. *J Psychosom Res* 2006;60:155-61.
21. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120:297-306.
22. Ashgari A, Nicholas MK. Personality and pain-related beliefs/coping strategies: a prospective study. *Clin J Pain* 2006;22:10-8.

### Summary

#### Depression in pain, pain in depression

The paper deals with coexistence of chronic pain and depression as well as their partly common biological mechanism. Modulation of chronic pain involves the action of the neurotransmitters serotonin and noradrenalin, whose concentration decreases in depression. Owing to the deficit of these neurotransmitters, the pain modulat-

ing system in the midbrain is impaired as a result of which pain impulses not possessing the capacity for biological defence enter the central nervous system. In pain treatment new generation antidepressants, i.e. inhibitors of reuptake of noradrenalin and serotonin are emerging. Several clinical trials addressing neuropathic pain and

fibromyalgia as well as other chronic pain syndromes have been completed with a positive treatment outcome. As before, treatment schemes of chronic pain include active rehabilitation, or exercise therapy, and cognitive

behavioural therapy. At the same time, such treatment schemes are also accepted in the case of depression. Thus, the paper conveys the idea that chronic pain and depression have many common components.

[Ylla.Linnamagi@kliinikum.ee](mailto:Ylla.Linnamagi@kliinikum.ee)