

Vol. XI

Nr. 2
Aprilie-
Iunie
2001

DUREREA ESTE MIZERIA ABSOLUTA (MILTON)

DUREREA

Buletin informativ al
Asociatiei Romane pentru Studiul Durerii
Editori: L. Sandu, V. Dinca, Elena Copaciu
ISSN 1220-8752



CURS POSTUNIVERSITAR LA RESITA

In urma unui mare numar de solicitari, cursul post-universitar de algeziologie organizat de U.M.F. Iasi sub coordonarea dlui Prof. Dr. Ostin C. Mungiu (presedintele in exercitiu al Asociatiei Romane pentru Studiul Durerii si promotorul algeziologiei in invatamantul medical romanesc) s-a mutat la Resita. De aceea, un colectiv format din Prof. Dr. Ostin C. Mungiu, Prof. Dr. Rodica Chiriac, Asist. Drd. Victor Cojocaru la care s-a adaugat din Bucuresti distinsa prezenta a dlui Dr. Lucian Sandu, initiatorul si primul presedinte A.R.S.D. ne-am deplasat spre orasul de pe malurile Barzavei.

Pe plan local, catalizatorul organizarii acestui curs a fost reputatul acupuncturist Dr. Virgil Suru.

Noutatea si oportunitatea acestui curs pentru orasul Resita a reiesit, asa cum a subliniat intr-un discurs de intampinare cu valente eseistice presedintele Colegiului local al medicilor dl. Dr. Apahideanu, atat din numarul mare de cursanti inscrisi (47) cat si din caldura si entuziasmul acestora.

Pe parcursul a trei zile, de la orele opt ale diminetii si pana spre sase-sapte seara, auditoriul a fost bombardat cu cele mai proaspete noutati in domeniul anatomiei, fiziologiei, fiziopatologiei si farmacologiei durerii, cu notiuni privind noua optica mondiala in managementul durerii precum si cu strategii de tratament medicamentos, psihoterapeutic si alternativ al acesteia.

Ca strategia organizarii acestui gen de cursuri intensive a dat roade, in acest scop profilandu-se structurarea unei forme definitive a unei echipe itinerante, o demonstreaza invitatiile primite pentru reluarea acestui eveniment si in alte locuri din tara, ca de exemplu la Arad si in judetul Galati, la Tecuci.

Reusita evenimentului a fost oglindita de notele cu care, dupa ce au fost la randul lor testati, cursantii au apreciat noutatea, utilitatea si calitatea predarii, dar cea mai relevanta dovada a eficacitatii acestui gen de actiuni este faptul ca in urma acestui curs, la Resita a luat fiinta o noua filiala A.R.S.D. careia ii uram din toata inima un deplin succes.

Dr. Victor COJOCARU

"Durerea la Resita"

In primavara anului 2000, dupa discutii constructive cu Prof. Dr. Ostin Mungiu si Dr. Lucian Sandu s-a concluzionat ca exista si la Resita "germenii" unei echipe medicale care sa promoveze algeziologia pe dimensiunile practica, invatamant, cercetare. Prima urgenta a fost initierea cat mai multor colegi medici de diferite specialitati in actualitatile algeziologiei, obiectiv pentru care s-a propus organizarea unui curs postuniversitar intensiv de o saptamana prin ARSD, UMF Iasi si Spitalul Universitar Bucuresti, planificat pentru Aprilie 2001.

La Resita, in toamna 2000, Campania Europeana de sensibilizare in domeniul "Asistenta Bolilor Musculo-Scheletale" (A.B.M.S.), a fost oportunitatea manifestarii unor preocupari mai vechi si s-a concretizat intr-un program cu denumirea "A.B.M.S.-Coloana vertebrala". Echipa medicala s-a constituit intr-un Grup de Interes Special, iar programul se desfasoara in grafic la Uzina Constructoare de Masini Resita (istoric de la 1771) cu 5000 angajati.

Iata-ne in Aprilie 2001 la cursul de algeziologie programat: "Durerea si tratamentul ei". Au participat 47 medici de diferite specialitati (familie, urgenta, ORL, ginecologie, BFT, stomatologie,...) din Judetul Caras-Severin, iar Corpul profesoral a inclus personalitati de marca ale algeziologiei romanesti: Prof. Dr. Ostin Mungiu, Dr. Lucian Sandu, Prof. Dr. Rodica Chiriac, As. Univ. Dr. Victor Cojocaru. Obiectivele fiind initiere, actualizare, pragmatism, programul a inclus un plan teoretic (definitii, taxonomie, fiziologie, fiziopatologie) si un plan practic cu aplicatii clinice, demonstratii si dezbateri in atelier pe domenii de larg interes si adresabilitate. Firmele IMEDICA SA si KRKA au fost incluse in program cu prezentari aplicative complementare la temele abordate. Spre finalul cursului, 27.04.01, in prezenta Prof. Dr. Ostin Mungiu si Dr. Lucian Sandu s-a constituit, deacuma oficial, Filiala ARSD Resita din primii 32 de membri. Adresa noastra este 1700, Resita, Caras-Severin, Str. Carpati, Nr. 15, Tel/Fax: ++4 055 214780, e-mail: dr_virgil_suruiyahoo.com. Dintre primele obiective mentionam: banca de date, grupuri de interes special pe programe tintite (categorii de patologie,...), ateliere sau/si conferinte de sambata, "Zilele durerii la Resita" (anual in Septembrie).

Cu aceeasi ocazie programul "ABMS Coloana vertebrala" a primit girul stiintific al conducerii ARSD si perspectiva extinderii in alte colectivitati din spatii geografice si dimensiuni socio-profesionale diferite castigand astfel in eficienta, dar si in semnificatie.

Dr. Virgil SURU

COMPONENTA NON-NEURONALA A SNC SI DUREREA **Celulele gliale, citokinele, neurotrofinele.**

SNC a fost considerat mult timp ca o zona privilegiata imunologic, un loc unde sistemul imun indeplineste doar putine functii. Realitatea este ca SNC este implicat activ in activitatea imuna fiziologica dar si patologica. Activarea celulelor gliale, migrarea celulara, exprimarea moleculelor de adeziune, prezentarea antigenelor si producerea de citokine stau la originea neuroinflamatiei si activarii neuroimune dezvoltate ca raspuns la injuria nervoasa periferica si centrala pe modele de durere acuta si cronica (neuropatie, radiculopatie, leziune medulara).

Neuroinflamatia poate fi definita ca infiltrarea locului injuriei cu celule imune ca raspuns la leziunea sistemului nervos periferic sau central. Activarea neuroimuna implica celule endoteliale, microglia si astrocite. Activarea acestor celule conduce la producerea de citokine, chemokine si la exprimarea antigenelor de suprafata care potenteaza cascada imuna fara infiltrarea cu celule imune a locului injuriei.

Se considera ca activarea neuroinflamatiei si cea neuroimuna joaca un rol in dezvoltarea durerii acute si cronice. S-a dovedit ca in cazul durerii persistente neuroinflamatia si activarea neuroimuna apar dupa injuria periferica si centrala si modularea raspunsului inflamator/imun poate fi o terapie pentru durerea persistenta.

Endotelinele (ETs) sunt peptide care au o diversitate de functii mediate de 2 sub-tipuri de receptori: ET-A si ET-B. In tesaturile periferice receptorii ET-A joaca un rol in semnalizarea durerii acute si neuropatica in timp ce ET-B este implicat in transmisia durerii cronice inflamatorii. ET-A sunt prezenti pe neuroni periferici si pe neuroni DRG in timp ce ET-B nu au fost evidentiati pe neuroni DRG ci pe celule Schwann care nu formeaza teci de mielina. ETs pot avea efecte directe nociceptive asupra neuronilor senzitivi periferici si celulele gliale sunt implicate in semnalizarea nociceptiva in tesaturile periferice.

Celulele imune ale SNC si mediatorii lor.

Celulele gliale capata un rol tot mai proeminent in intelegerea integrarii in sistemul nervos. Celulele gliale asociate cu fluxul neuronal prin sinapse pot elibera transmitatori care moduleaza activitatea sinaptica. Se aduna tot mai multe dovezi in implicarea celulelor gliale in modularea durerii. Celulele gliale (microglia, astrocitul si oligodendroglia) constituie 70% din populatia celulara a creierului si a maduvei spinarii. Pe langa suportul fizic pentru neuroni, celulele gliale sunt elemente neuromodulatoare, neurotrofice si neuroimune in SNC.

Microglia, macrofagul SNC

Raspunsul inflamator acut la nivelul sistemului nervos periferic este initiat de un influx de macrofage. Activarea monocitelor duce la eliberare de chemokine necesare recrutarii altor celule imune. Microglia, care are origine monocitara, este macrofagul SNC si indeplineste numeroase functii imune. Impreuna cu astrocitul, microglia formeaza o retea regulata de celule gliale, microglia reprezentand celulele purtatoare de antigen din SNC. Desi

nu se stie daca celulele gliale sunt primele care raspund la injurie sau raspund la semnale de la neuroni, microgliile prezinta unul dintre primele raspunsuri remarcabile la cateva tipuri de de injurie periferica sau a SNC. Cu toate ca semnalul initial pentru activarea microgliei nu este complet cunoscut, depolarizarea neuronală secundară injuriei combinată cu modificări ionice extracelulare (mai ales potasiul), perturbări metabolice și ale ionilor și echilibrului acido-bazic din ambientul neuronilor poate fi stimulul major.

Microglia realizează funcții de control și întreținere cu precădere prin mecanisme inactivatoare și citoprotective. Evenimentele care compromit homeostazia rezultă din disfuncții și/sau moarte celulară. În cazul persistenței evenimentelor perturbatoare (injurii) proprietățile auto-reglatoare ale sistemului glial nu mai sunt capabile să mențină un mediu biochimic adecvat, ceea ce conduce la declanșarea unei cascade de evenimente biochimice și moleculare asemănătoare celor atribuite cascadei excitotoxice și celei inflamatorii. În cazul leziunii medulare, aceste evenimente includ eliberarea de glutamat, creșterea calciului intracelular, activarea factorilor de transcripție (NF- κ B) și amplificarea cailor de sinteză a citokinelor, chemokinelor și a moleculelor de adeziune. Aceste fenomene sunt similare celor asociate leziunii de nerv periferic sau leziunii tisulare.

Celulele gliale sunt intim implicate în răspunsul neuroimun la injuria periferică sau centrală care produce durere. Este posibil ca nu toate celulele gliale să producă proteine cu efecte nocive, iar ameliorarea funcției lor să aibă efecte benefice pentru durerea persistentă. S-a demonstrat că doar o sub-populație de microglia prezintă antigene specifice de suprafață cum sunt complexe majore de histocompatibilitate II și CD4⁺ exprimate ca răspuns la injuria de nerv periferic care produce durere neuropatică persistentă.

Astrocitele și microgliile din maduva spinării, activate imun, contribuie la dezvoltarea durerii induse de inflamația periferică care produce hiperalgezie termică și alodinie mecanică. Notiunea că celulele gliale medulare sunt mediatori potențiali pentru aceste efecte se bazează pe rezolvarea acestor tulburări de către substanțe care afectează funcția glială. Activarea astrocitelor și a microgliilor poate elibera multe din substanțele care mediază hiperalgezia și alodinia mecanică.

S-a observat că activarea celulelor gliale și creșterea concentrației de IL-1 \cdot în straturile superficiale al cornului dorsal după injuria de rădăcini spinale susține o componentă imună centrală în generarea radiculopatiei lombare. Pare astfel posibilă utilizarea de inhibitori selectivi ai citokinelor inflamatorii pentru tratarea lombalgiei asociate cu radiculopatia.

Citokinele: neuromodulatori ai SNC

Sistemul imun are un puternic efect facilitator pentru durere. Activate ca răspuns la infecție, inflamație sau traumă, celulele imune eliberează citokine pro-inflamatorii care creează durere și modificări fiziologice, comportamentale și hormonale. Eliberarea de citokine pro-inflamatorii de către celulele imune extranevraxiale duce la eliberarea de citokine pro-inflamatorii de către celulele gliale din creier și din maduva spinării unde exercită o puternică facilitare pentru durere. Astfel se explică statusurile dureroase

din cadrul infectiilor, inflamatiei sau traumei pielii, nervilor periferici si a SNC.

Citokinele ca si factorii de crestere sunt implicate puternic in generarea durerii patologice la nivelul sistemului nervos central si periferic. Citokinele sunt proteine reglatoare a caror multiple actiuni moduleaza raspunsul inflamator al tuturor celulelor sistemului imun. **Ele regleaza atat amplitudinea cat si durata raspunsului imun.** Clasificarea citokinelor cuprinde 4 grupe majore: factori de crestere (GFs-growth factors), interleukine (ILs), interferoni (Ifs) si factorul de necroza tumorală (TNF). Rolul de neuromodulatori al citokinelor in SNC este sustinut de numeroase studii despre consecintele injectarii lor in SNC si aplicarii pe nervi periferici si radacini nervoase.

Exprimarea de citokine poate fi benefica sau daunatoare intr-o serie de afectiuni cum sunt: AVC, scleroza multipla, regenerarea SNC si generarea durerii. Sistemul imun poate ajuta procesul de regenerare in eliminarea tesutului distrus. Astfel unele citokine sunt implicate in repararea maduvei contuzionate si a nucleului facial axotomizat, iar eliberarea de citokine pro-inflamatorii din macrofagele periferice duce la inmugurirea neuronală dupa injuria experimentală a maduvei spinării.

Interleukina-1 IL-1^{*} este pro-nociceptivă, dar are capacitatea sa reduca nociceptia indusa pe model de inflamatie chimica. Citokinele chemotactice (chemokinele) alaturi de moleculele de adeziune celulara joaca un rol major in reorientarea si migrarea leucocitelor ca raspuns la stimuli chimici. Clasificarea chemokinelor se bazeaza pe prezenta si pozitia cisteinei. C-X-C sau ^{*}-chemokinele au functie de chemoattractant pentru neutrofile si limfocite, iar membrii prototip ai familiei sunt IL-8, MIP-2, KC, IP-10 si MIG. C-C sau ^{*}-chemokinele sunt chemotactice pentru monocite si pentru celule T. Chemokinele joaca un rol important in recrutarea celulelor in aria de inflamatie si exprimarea chemokinelor in celulele SNC este cruciala pentru acumularea de leucocite post-traumatic. Chemokinele sunt sintetizate local, la locul inflamatiei.

Pe model de injurie de nerv periferic citokinele joaca un rol hotarator in infiltrarea cu celule T. Pe aceste modele s-a mai dovedit o alterare a integritatii barierei hemato-encefalice, alterare observata si durerea inflamatorie periferica.

Citokinele induc eliberarea sau exprimarea COX-2, a NOSi si a substantei P si potenteaza sensibilitatea la capsaicina ceea ce asociaza cascada imuna cu sensibilizarea spinala, deci cu durerea persistenta. Celulele gliale activate sintetizeaza citokine pro-inflamatorii, proteaze, NO, glutamat, anion superoxid, peroxid de hidrogen, eicosanoizi si alte toxine care actioneaza pe calea receptorilor NMDA. Producerea de acid arahidonic exacerbeaza injuria prin cresterea nivelului extracelular de aspartat si glutamat, prin inhibarea captarii dependente de sodiu si prin stimularea eliberarii glutamatului si activarea PKC. Activarea cascadei aminoacizilor conduce si la sinteza de eicosanoizi care regleaza canalele ionice neuronale si formarea de radicali liberi (superoxid). Astfel, citokinele au capacitatea sa moduleze semnalele celulare si, in extremis, moartea celulara. Astfel de

modificari ale mediului SNC poate avea un efect direct asupra sensibilizarii spinale.

Este dovedit ca animalele de experienta cu diabet au o sensibilitate sensibil mai scazuta decat controlul la efectul analgetic al morfinei. Morfina are efecte analgetice limitate si la pacientul cu neuropatie diabetica dureroasa. Morfina produce efectul analgezic mai ales prin receptorii μ , afinitatea pentru receptorii δ si κ fiind mica. S-a raportat ca soarecii cu diabet indus sunt hiporesponsivi selectiv la anti-nociceptia opioida supra-spinala mediata de receptorii μ , dar raspund normal la activarea receptorilor δ si κ . In cadrul diabetului exista o productie crescuta de citokine si unele dintre ele (ex. IL-1) pot participa la patologia diabetului. IL-1 joaca un rol important in sistemul imun si in inflamatie si este implicat in bolile mediate imun si inflamator care sunt asociate cu durere locala. Cand este administrata i.v., IL-1 produce hiperalgezie locala si potenteaza reflexul dureros indus de acetilcolina pe model animal. IL-1 formata in sange poate penetra in creier in cantitati importante, dar este produsa si in creier unde joaca un rol de neuromodulator. IL-1 cerebrala produce o varietate de raspunsuri mediate de sistemul nervos cum sunt cresterea temperaturii corporale, inducerea somnului cu unde lente, anorexia, activarea axului hipotalamo-pituitaro-adrenal si atenuarea activitatii neuronale la nivelul hipocampului si amigdalei.

Administrarea intra-cisternala de IL-1 μ produce un efect analgezic la sobolan cu durere indusa chimic in timp ce aplicarea i.c.v. de IL-1 μ produce hiperalgezie pe model termic de durere la sobolan. Efectul modulator al IL-1 asupra transmisiei nociceptive este controversat. Unii autori sustin un efect bifazic al IL-1 μ : hiperalgezie la doze mici (0,1 ng i.c.v.) si analgezie la doze mari (10 ng), efecte mediate de receptorii IL-1 cerebrali (sobolan). Pare clar ca diminuarea efectului analgezic al morfinei la diabetici este corelat cu IL-1 μ . Legarea la receptorii μ nu difera la animalul diabetic fata de normal.

Interleukina-6 (IL-6) este o citokina cu multiple actiuni care includ modularea sistemului nervos central si periferic. Nivelul de IL-6 creste la nivel medular dupa injuria de nerv periferic care produce durere neuropatica. Nivelul de IL-6 spinal este corelat direct cu intensitatea alodinie mecanice post injurie de nerv si neutralizarea IL-6 cu anticorpi specifici administrati i.t. atenuaza semnificativ alodinia mecanica la doze mici, dar nu si la doze mari.

Interleukina-10 Pe modelul de leziune medulara excito-toxica, inhibarea raspunsului inflamator sau imun (aplicare de IL-10 care diminueaza exprimarea de ARNm pentru citokine, imunosupresie cu ciclosporina A) reduce semnificativ extinderea leziunii tisulare. IL-10 poate fi, prin efectul neuroprotector datorat diminuarii exprimarii ARNm pentru citokine si NOSi, un agent important pentru initierea durerii dupa injuria excito-toxica.

Este limpede ca la generarea durerii persistente neuropatice ia parte un eveniment neuroinflamator fara leziune nervoasa semnificativa. Pe model de durere neuropatica, au fost evidentiate infiltrarea cu celule imune la locul injuriei nervoase si cresterea

nivelului endoneural de citokine pro-inflamatorii si imunosupresia locala (corticosteroizi, citokina anti-inflamatorie IL-10, talidomida) atenuaza durerea neuropatica.

Factorul de transcriptie nucleara **NF- κ B**, mediator central al raspunsului imun, controleaza sinteza diferitelor citokine si chemokine (MHC), proteine implicate in prezentarea antigenelor, receptori necesari adeziunii neutrofilelor si migrarii prin peretele vaselor. NF- κ B este activat de mai mult de 150 de stimuli si rezultatul este inducerea a mai mult de 150 de gene care influenteaza supravietuirea celulelor si mentinerea integritatii si functiei normale. Genele reglate de NF- κ B includ enzimele pentru COX-2, NOSi, prostaglandin sintetaza-2, IL-6 si IL-1 α , dinorfina si moleculele de adeziune intercelulara si vasculara. Aspirina si glucocorticoizii, agenti analgetici si anti-inflamatori, inhiba NF- κ B. Un inhibitor al NF- κ B reduce alodinia indusa de dinorfina.

In cazul durerii persistente ulterioara leziunii maduvei spinarii (traumatic si/sau excito-toxic), raspunsul inflamator central implica activarea NF- κ B, accentuarea exprimarii ARNm pentru TNF, IL-1 α , COX-2 si NOSi. In paralel cu aceste evenimente biochimice si moleculare, microglia si astrocitul reactioneaza si se produce o invazie de macrofage cu origine sanguina la locul injuriei.

Exprimarea **TNF** la nivelul celulelor gliale are un rol central in generarea durerii neuropatice. Durerea neuropatica este o consecinta comuna a infectiei cu HIV si nu este consecinta directa a infectiei sistemului nervos ci unei glioze spinale prin activarea astrocitelor si microgliilor si cresterea nivelului de TNF α secundare expunerii nervilor periferici la HIV.

Injectarea i.t. de componente ale HIV-1 (glicoproteina de envelis gp120) care leaga si activeaza microgliile si astrocitele creeaza rapid hiperalgezie termica si alodinie mecanica. Mecanismul pare sa fie eliberarea medulara de citokine pro-inflamatorii (IL-1 α si TNF α) de catre celulele gliale activate. Fluorocitratul (inhibitor metabolic glial) administrat i.t., antagonisti ai TNF si ai IL-1 blocheaza cresterea spinala de IL-1.

Factorii de crestere/neurotrofici

Neurotrofinele

Rolul functional al neurotrofinelor depinde de stadiul dezvoltarii. Neuronii senzitivi embrionari sunt total dependenti de neurotrofine pentru a supravietui, iar sub-populatii specifice din ganglionii radacinilor dorsale exprima diferite dependente fata de neurotrofine. La fat si la nou-nascut neurotrofinele joaca un rol in reglarea densitatii inervatiei periferice si influenteaza fenotipul fiziologic al receptorilor senzitivi periferici. Excesul de NGF duce la hiperalgezie, iar diminuarea sa scade sensibilitatea dureroasa in perioada neonatala si la adult. Neuronii DRG la adult nu depind de neurotrofine pentru supravietuire, dar NGF creste cantitatea de substanta P, CGRP si alte peptide atat la nou-nascut cat si la adult. VIP ramane neafectat de neurotrofine.

Exista doua familii distincte de factori neurotrofici. Neurotrofinele clasice formeaza o mica familie de proteine care afecteaza supravietuirea si dezvoltarea neuronilor senzitivi. La

mamifere aceasta familie este formata din factorul de crestere neuronală (NGF-nerve growth factor), factorul neurotrofic originar din creier (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) si neurotrofina 4/5 (NT-4/5). Fiecare dintre ei promoveaza supravietuirea unui set distinct de neuroni embrionari. Semnalele neurotrofinelor sunt mediate de diferiti receptori. Receptorii farmacologici cu afinitate mare pentru neurotrofine sunt membri ai familiei receptorilor tirozin-kinazei (trk). NGF este ligandul preferat pentru receptorii trkA, trkB sunt activati de BDNF si de NT4, iar NT-3 intercatoneaza cu trkC. Receptorii cu afinitate mica pentru neurotrofine sunt proteine transmembranare (cunoscute ca p75) care, spre deosebire de trk, nu au specificitate.

Cealalta familie de factori neurotrofici este cea care contine factorul neurotrofic eliberat din celule gliale (GDNF), Neurturin (NTN), Persephin (PSP) si Artemin (ART). Acestea interactioneaza cu o familie de receptori desemnati ca GFR \cdot 1-GFR \cdot 4 (glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alfa 1-4).

Nociceptorii care contin peptide prezinta receptorii TrkA pentru factorul de crestere neuronală (NGF) in timp ce populatia de neuroni non-peptidici prezinta receptori pentru factorul neurotrofic derivat glial (GDNF). Se crede ca neurotrofinele joaca un rol in evenimentele legate de regenerare. Cu toate acestea factorii de crestere pot foarte bine sa produca forme aberante de regenerare si statusuri dureroase anormale. Astfel, ca de exemplu, pot fi responsabile pentru conectarea anormala a aferentelor groase la circuitele de procesare nociceptiva a cornului dorsal medular ceea ce contribuie la dezvoltarea alodiniei.

Factorii neurotrofici joaca un rol semnificativ in transmitia durerii fiziologice si patologice. Factorul neurotrofic eliberat de celulele gliale (GDNF-glial derived neurotrophic factor) si factorul de crestere a nervilor (NGF-nerve growth factor) au efect neuroprotector pentru sub-populatii de neuroni senzitivi si par indicati in tratarea durerii. Totusi furnizarea acestor factori la nivelul neuronilor lezati conduce invariabil la consecinte pentru procesarea senzitiva.

NGF (nerve growth factor) pare sa fie in special important, el fiind crucial pentru dezvoltarea neuronilor simpatici si a celor senzitivi nociceptivi. NGF stimuleaza exprimarea si eliberarea neuropeptidelor implicate in transmitia durerii si interactioneaza cu mediatorii celulari si moleculari ai inflamatiei. Blocarea cu ser anti NGF demonstreaza rolul critic al acestuia in medierea hiperalgiei inflamatorii. Administrarea de NGF la rozatoare produce rapid hiperalgie fara a se cunoaste precis mecanismul. Administrat i.c.v. produce o durere surda dorsala. Injectarea subcutanata a NGF induce hiperalgie la locul injectarii ca si mialgii generalizate si artralgi.

Dupa injuria maduvei spinarii, inmugurirea fibrelor aferente primare spre cornul dorsal medular contribuie la aparitia unei disfunctii vegetative si a durerii. NGF poate promova aceste statusuri si stimuleaza inmugurirea fibrelor aferente cu diametru mic si concentratia sa in maduva spinarii creste dupa injuria medulara. Aceasta neurotrofina este prezenta, la animalul intact, in cateva microglii si in celule Schwann din radacinile dorsale toraco-lombare. La animalul cu leziune, NGF se gaseste in multe

microglii activate, in sub-seturi de astrocite si in celule non-gliale non-macrofage. Oligodendrogliile nu contin aceasta proteina.

In afara NGF si alti factori de crestere, cum este BDNF, si GDNF, sunt implicati in caile durerii mai ales in cadrul durerii neuropatice.

BDNF (brain derived neurotrophic factor), un alt membru al familiei neurotrofinelor, contribuie la caile durerii ca mediator in SNC.

GDNF poate contribui intr-un mod diferit de neurotrofine in caile durerii avand probabil un rol in mentinerea durerii cronice. GDNF previne si chiar anuleaza anomalii senzitive dezvoltate pe modelele de durere neuropatica fara afectarea comportamentului dureros la animal. GDNF reduce descarcarile ectopice de la nivelul neuronilor senzitivi post-injurie probabil prin anulara plasticitatii induse de injurie a unor sub-unitati ale canalelor sodice. Pare astfel rationala utilizarea GDNF in terapia durerii neuropatice.

Sistemul complement si ATP sunt alti potentiali mediatori in evolutia durerii cronice care joaca un rol in neuroinflamatie. Sistemul complement, parte a imunitatii innascute, activeaza/dinamizeaza raspunsul inflamator imediat. Cresterea expresiei ARNm pentru complement dupa injuria SNC si proteinele sistemului complement sunt implicate in remodelarea sinaptica ca si in neurodegenerarea catastrofală produsa de aceasta. Rolul complementului in durerea persistenta sau ca potentiala tinta terapeutica pentru tratamentul durerii cronice nu este cunoscut cu toate ca, pe model animal de miastenii si scleroza multipla, inhibitia complementului amelioreaza progresia bolii. Neuronii lezati elibereaza ATP care activeaza purinoreceptorii microgliilor. ATP induce eliberare de IL-1 si stimuleaza cresterea calciului intra-celular ducand la eliberarea plasminogenului, iar plasminogenul potenteaza transmisia sinaptica prin receptorii NMDA.

In neuronii senzitivi receptorii purinergici P2X(3) se gasesc predominant la nivelul celor nociceptivi care contin GDNF. Prin receptorii P2X(3), ATP poate contribui la durerea patologica. Exprimarea receptorilor P2X(3) este limitata la o banda ingusta a terminatiilor aferente primare din lamela II interioara (IIi). Tratarea cu GDNF creste numarul de receptori P2X(3) in aceasta lamela si in nici o alta zona a maduvei. Tratarea cu NGF induce o crestere a exprimarii receptorilor P2X(3) in axonii care se proiecteaza in lamela II exterioara (IIo) si spre bandeleta aferenta ventro-mediala de sub canalul central. La nivelul DRG cervicali se gaseste o proportie mai mare de neuroni cu receptori P2X(3) si cei mai multi dintre ei au diametru mare si contin CGRP. In DRG cervicali si lombari numarul neuronilor care exprima receptori P2X(3) creste dupa tratarea cu GDNF si NGF. De novo exprimarea receptorilor P2X(3) in nociceptorii sensibilizati de NGF poate contribui la durerea cronica inflamatorie.

Concluzii

Cu toate ca reactia microgliilor la injurie si eliberarea de citokine reprezinta evenimentele simbolice ale proceselor imun/inflamator, ele pot avea un impact sever (acut si cronic)

asupra excitabilitatii si supravietuirii neuronilor centrali: caderea barierei hemato-encefalice, producerea de radicali activi de oxigen si de eicosanoizi, cresterea numarului de molecule de adeziune, migrarea de limfocite B si T si monocite, infiltrarea cu neutrofile si vasoconstrictia arteriala cerebrala. Molecule semnal, cum este substanta P, stimuleaza proliferarea si diferentierea limfocitelor si induce sinteza de imunoglobuline, de calcineurina (fosfataza dependenta de calciu, care defosforileaza NOS) si de α -amiloid care activeaza microglia printr-un mecanism de feed-back ce implica astrocitul. Aceste molecule semnal sunt parte din raspunsul inflamator la conditii patologice si actiunea lor poate duce la disfunctii celulare si la durere cronica.

Celulele si moleculele implicate in procesele imun/inflamator actioneaza impreuna intr-o retea bine organizata care rivalizeaza cu cea a SNC. Este evident ca sistemul nervos dirijeaza un raspuns imun dinamic la stresori si injurii. Devine tot mai limpede ca natura si numarul mediatorilor celulari ai inflamatiei sunt diferite in SNC comparativ cu periferia. Deocamdata posibilitatile de interventie terapeutica sunt limitate la imunosupresia in cadrul SNC, inhibitori sau potentatori ai mediatorilor specifici imuni si la agenti modulatori gliali. Mai trebuie recunoscuta si conclucrarea dinamica intre axul hipotalamo-pituitaro-adrenal, stres si functia neuroimuna ca si relatia lor cu dezvoltarea si mentinerea durerii cronice.

Dr. Virgil DINCA
Spitalul Universitar de Urgenta

Bucuresti

25-27 Aprilie 2002 Bucuresti

Al V-lea Simpozion National al A.R.S.D., cu participare internationala cu tema "Lombalgia-o abordare interdisciplinara"

Info: Dr. Elena COPACIU, Dr. Virgil DINCA, A.R.S.D., Spitalul universitar Bucuresti, Spl. Independentei 169, Sector 5, Bucuresti, Fax: 01/212.67.09 sau 01/211.05.38, E-mail: elenacpcnet.ro, dincav11icmb.ro

O optiune in tratamentul durerii-Tramadolul.

Introdus in clinica pentru tratarea durerii acute post-operatorii si a durerii cronice inca din anii '70, tramadolul a devenit cel mai popular analgetic din clasa sa in Germania. Interesul international a fost trezit de descoperirea ca tramadolul nu actioneaza doar prin intermediul receptorilor opioizi dar si prin inhibarea recaptarii unor monoamine.

Tramadolul a fost utilizat intra-operator ca parte a anesteziei "echilibrate", dar a fost asociat cu o mare incidenta a trezirii din anestezie si de depresie respiratorie post-operatorie dupa aceste doze mari. Post-operator tramadolul a fost utilizat cu eficacitate buna atat i.v. cat si i.m. si chiar spinal.

Dozele analgezice sunt comparabile cu petidina si de 10 ori mai mari decat morfina. Greata si voma sunt cele mai frecvente reactii adverse raportate. In studii controlate, parametrii hemodinamici si respiratori sunt doar minim afectati. Riscul unei depresii respiratorii severe la dozele uzuale este neglijabil in comparatie cu opioidele utilizate pentru analgezia post-operatorie. Utilizat pentru analgezia la nastere a dat rezultate bune fara depresie respiratorie la nou-nascut. Este eficient in tratarea durerii din cadrul ischemiei miocardice, a colicii renale si a traumatismelor. Au fost publicate rezultate bune in tratarea durerii neoplazice. Potentialul pentru abuz si dependenta este minim si nu s-au raportat complicatii serioase.

Farmacologia tramadolului

(±)-Tramadol (1RS, 2RS)-2-(dimetil-amino)-metil-1-(3-metoxifenil)-ciclo hexanol hidroclorid) este un analog sintetic 4-fenil-piperidinic al codeinei.

Desi tramadolul este considerat opioid, el nu-si datoreaza efectul clinic in principal legarii de receptorii μ ci mai ales inhibarii recaptarii monoaminelor. Tramadolul are un mecanism dual de actiune: un efect agonist la nivelul receptorilor μ opioizi si inhibarea recaptarii de monoamine (serotonina, noradrenalina). Efectele farmacologice ale tramadolului sunt corelate cu farmacologia diferita dar complementara a enantiomerilor sai.

Eficacitatea si potentia tramadolului sunt de 5-10 ori mai mici decat ale morfinei si la acestea participa atat un mecanism opioid cat si unul non-opioid. (±)-Tramadol este o mixtura racemica continand 2 enantiomeri; 50% (+)-tramadol si 50% (-)-tramadol. Fiecare enantiomer are un alt spectru de actiune, functionand intr-o maniera complementara in potentarea eficacitatii analgetice si imbunatatesc profilul tolerantei. (+)-Tramadol este un analgetic mai puternic decat (-)-tramadol.

(-)-Tramadol inhiba preferential recaptarea noradrenalinei in timp ce (+)-tramadol inhiba recaptarea serotoninei si este agonist pe receptorii μ opioizi. Afinitatea pentru receptorii opioizi μ este mica dar selectiva. Tramadolul administrat cronic reduce recaptarea noradrenalinei cu 35%. Actiunile celor 2 enantiomeri este complementara si sinergica si rezultatul este efectul analgetic al (±)-tramadolului.

(±)-Tramadol se comporta ca un blocant clasic al recaptarii serotoninei (de ex. Citalopram) si nu ca un substrat al transportorului de serotonina cu proprietati serotoninice indirecte (de ex. D-fenfluramina). In plus, tramadol potenteaza turnoverul dopaminei printr-un mecanism opioid.

Tramadolul are 5 metaboliti (M1-M5). Metabolitii primari sunt N-desmetil (M2) si O-desmetil tramadol. Metabolitul major mono-O-desmetil tramadol (M1) are afinitate marcata pentru receptorii μ si contribuie la efectul analgetic.

Din punct de vedere al afinitatii pentru receptorii μ la om, afinitatea cea mai mare o are (+)-M1 urmat in ordine descrescatoare de (±)-M5, (-)-M1 si (±)-tramadol. Activitate agonista au (+)-M1, (-)-M1 si (±)-M5 astfel: (+)-M1 > (+/-)-M5 > (-)-M1. Metabolitii (±)-M2, (±)-M3 si (±)-M4 au doar afinitate slaba si nu au

activitate agonista. (+)-M1 este responsabil de efectele analgetice mediate de receptorii μ si potenteaza eliberarea de noradrenalina. (-)-M1 inhiba recaptarea de noradrenalina. Nici unul nu are efecte asupra respiratiei.

Per total afinitatea pentru receptorii μ este: (-)-tramadol < (\pm)-tramadol < (+)-tramadol < (\pm)-M1 < (-)-M1 < (+)-M1 << morfina.

Afinitatea pentru receptorii μ ramane foarte mica, de 6.000 de ori mai slaba decat a morfinei, de 100 de ori mai slaba decat a d-proproxifenului, de 10 ori mai slaba decat a codeinei si echivalenta cu a dextrometorfanului. Efectul analgetic este potentat prin inhibitia recaptarii noradrenalinei si a serotoninei in caile monoaminergice din sistemul analgetic endogen care blocheaza impulsurile nociceptive la nivelul maduvei spinarii.

La nivelul locus coeruleus (\pm)-tramadol si ambii enantiomeri, (+)-tramadol si (-)-tramadol, cresc efluxul noradrenalinei cu o magnitudine de 66%, 57% si respectiv 65%, dar doar (-)-tramadol inhiba recaptarea noradrenalinei ceea ce contribuie la eficacitatea sa anti-nociceptiva.

Pindolol, blocant α -adrenergic/antagonist serotonergic (5-HT_{1A/1B}), potenteaza efectul antidepresant la inhibitorii selectivi ai recaptarii serotoninei prin blocarea ansei de feedback care inhiba activitatea neuronală serotonergică mediata prin auto-receptorii somato-dendritici 5-HT_{1A}. Pindolol mai potenteaza efectul analgetic al tramadolului care inhiba recaptarea serotoninei in nucleii rafeului. Pindolol racemic (2 mg/kg s.c.) reda efectul analgetic dozelor ineficiente de tramadol (10-40 mg/kg i.p.) la animal ceea ce sugereaza implicarea receptorilor somato-dendritici 5-HT_{1A} in efectul analgetic al tramadolului si pregateste o strategie adjuvanta in analgezia cu acesti compusi.

Tramadolul si M1, ca si enantiomerii lor, nu au afinitate pentru alti receptori (5-HT₂, 5-HT₃, NMDA, DA-D₁, DA-D₂, benzodiazepine, M1-colinergic).

Dupa administrare orala tramadolul demonstreaza o biodisponibilitate de 68% cu un varf plasmatic la 2 ore.

Timpul de distributie la om dupa administrare i.v. este de 1,02 minute, iar T_{1/2} de 141,9 minute. Cinetica eliminarii poate fi descrisa bi-compartimental cu un T_{1/2} de 5,1 ore pentru tramadol si 9 ore pentru derivatul M1, dupa o singura doza de 100 mg. Aceasta explica acumularea de aproximativ 2 ori a subsantei originare si a derivatului M1 observate in tratamentul cu doze repetate. Dupa administrarea i.v. la copil de tramadol (2 mg/kg) T_{1/2} este 6,4 ore cu un volum de distributie de 3,1 l/kg si un clearance plasmatic de 6,1 ml/kg/min, similar cu valorile la adult.

Tramadol este rapid si aproape complet absorbit dupa injectare i.m. Dupa administrare i.m. si i.v. tramadol nu are o cinetica care sa produca diferente relevante terapeutice. Nivelul seric minim efectiv este atins in cateva minute si se mentine pentru 9-10 ore in ambele cazuri.

Concentratia serica maxima apare dupa 2-6 (3,3) ore de la administrarea rectala la o valoare de 294 ng/ml. T_{1/2} = 1,38 ore fata de 1,78 la administrarea i.v. T_{1/2} = 5,7 ore, aceeasi valoare si pentru i.v.

Dupa administrare rectala absorbtia ingredientului activ este destul de rapida pentru scopurile terapeutice, iar biodisponibilitatea este mai mare decat dupa administrarea orala, probabil datorita reducerii metabolizarii primului pasaj dupa administrarea rectala.

La copil, dupa injectarea peridurala (caudal) $T_{1/2}$ este de 3,7 ore, volumul de distributie de 2 l/kg si clearance-ul plasmatic de 6,6 ml/kg/min. Raportul AUC peridural/i.v. este de 0,83 ceea ce confirma ca absorbtia sistemica dupa injectarea peridurala este de proportii. Concentratia serica a M1 este mai mica dupa injectarea peridurala.

Echivalente analgetice

Eficacitatea sa analgetica pentru durerea post-operatorie este similara cu cea a morfinei si a alfentanilului, superioara celei a pentazocinei si este echipotent cu petidina. Tramadolul este eficient atat la adult cat si la copil, iar toleranta este buna.

Tramadol 1 mg/kg s.c. este la fel de eficient ca 30 mg de ketorolac in tratamentul de urgenta al colicei renale.

Asocierea tramadol-metamizol (1:1, 1:0,3, sau 1:3) are acelasi efect analgetic, dar pentru raportul 1:1 analgezia si efectele adverse au efect sinergic pe cand celelalte au efect aditiv.

In primele 12 ore dupa interventii ginecologice o doza de 100 mg tramadol sunt mai eficiente decat 30 mg ketorolac la 6 ore.

Pentru durerea acuta musculo-scheletica tramadol 100 mg produce analgezie inferioara celei produse de hidrocodona-acetaminofen (5mg + 500mg).

Comparativ cu dihidrocodeina (60 mg X2/zi) tramadolul (100 mgX2/zi) la pacienti cu osteoartrita cronica dureroasa are actiune analgetica mai potenta si interfera mai putin cu functia intestinala.

EFECTE

Tramadol are un efect anti-convulsivant notabil la animal (anti electrosoc maxim) si el este mediat de receptorii μ opioizi si este dependent de doza.

Hemodinamice

Tramadolul are efecte minime asupra respiratiei sau hemodinamicii la subiectul sanatos, dar produce o crestere a nivelului plasmatic de adrenalina. Tramadolul, la doze care nu deprima respiratia poate produce cresterea tensiunii arteriale si cefalee prin actiunea monaminergica.

Respiratorii

Tramadolul nu deprima raspunsul ventilator la hipoxie. 2 mg/kg administrate i.v. in 10 min produc analgezie completa fara depresie respiratorie, analgezie anulata de pre-tratarea cu μ -funaltrexamina ceea ce inseamna ca acest efect este datorat activarii receptorilor μ .

La doze de 0,6 mg/kg i.v., comparativ cu petidina si oxicodona tramadolul nu afecteaza/deprima functia respiratorie. Nu afecteaza volumul curent, minut-volumul, ETCO₂, O₂ inspirat si expirat.

Digestive

Tramadol produce greata mai frecvent decat petidina. Tramadol (1,25 mg/kg i.v.) are un efect inhibitor mic asupra evacuarii gastrice comparativ cu alte opioide ca, de exemplu morfina, care inhiba profund evacuarea.

Tramadolul produce doar o mica intarziere a tranzitului colonic, dar nu are efect asupra tonusului musculaturii netede a tractului digestiv superior (tranzit oro-caecal).

Administrarea dozei de incarcare in timpul interventiei chirurgicale (5 mg/kg la inchiderea plagii) diminueaza greata si voma asociate cu dozele mari de tramadol si imbunatateste calitatea analgeziei post-operatorii (PCA). Greata si voma au o incidenta si o severitate mai mici decat la incarcarea post-operatorie.

Termoreglare

Tramadol inhiba recaptarea noradrenalinei si a serotoninei, faciliteaza eliberarea serotoninei si activeaza receptorii opioizi. Toate aceste actiuni influenteaza termoreglarea scazand putin pragul de declansare al celor trei mijloace majore de reglare termica: pragul de sudorare, pragul de vasoconstrictie si cel de frison. Efectul este totusi slab si nu provoaca hipotermie nici nu faciliteaza febra.

Imunitate

Deoarece stresul chirurgical induce o disfunctie imuna este important ca aceasta sa nu fie agravata de substante folosite post-operator. Opioidul diminueaza/suprimeaza competenta imuna la subiectii fara durere. Astfel morfina inhiba activitatea celulelor NK si proliferarea splenocitelor pe model animal chiar la doze sub cea analgetica ceea ce face ca utilizarea de opioide in tratarea durerii neuropatice sa conduca la efecte serioase asupra reactiei imune. Tratamentul cu tramadol are un profil imunologic diferit de opioizii puri care suprimeaza activitatea celulelor NK si proliferarea limfocitelor T. Considerand efectul analgetic si lipsa supresiei imune, tramadolul poate fi o alegere mai buna decat morfina pentru tratamentul de durata al durerii cronice neuropatice, mai ales la pacientii compromisi imun.

Tramadol stimuleaza unele raspunsuri imune la animal si, probabil prin cresterea tonusului serotonergic, (+)-tramadol si (+)-tramadol stimuleaza semnificativ proliferarea si activitatea de celule NK a splenocitelor in timp ce (-)-tramadol nu are nici un efect.

Tramadol este capabil sa inhibe dezvoltarea diferitelor tipuri de inflamatie la sobolan, fara sa afecteze mecanismele imune. Administrarea acuta de tramadol reduce semnificativ edemul si hiperalgezia induse chimic si scade activitatea biologica si imuna a PGE2 din exudat fara sa modifice concentratia LTB4. Tramadol nu afecteaza capacitatea macrofagelor de a migra la stimuli chemotactici. Pentru acestea tramadolul ar trebui preferat in analgezia post-operatorie la pacientii oncologici sau imunodeprimati.

Efcte adverse

Fata de opioide tramadolul induce mai putine efecte adverse la acelasi nivel de analgezie. Cele mai comune efecte adverse (incidenta de 1,6-6,1%) ale tramadolului sunt greata, ameteli, somnolenta, sudoratie, voma si gura uscata. Spre deosebire de alte opioide, tramadolul nu are efecte clinice semnificative asupra parametrilor respiratorii sau cardio-vasculari la dozele recomandate. Tramadolul, nalbufina si petidina au un efect emetic similar la doze de 3 mg/kg; 0,3 mg/kg si respectiv 1,5 mg/kg

administrare la inducția anesteziei, iar tramadol nu crește incidența cefaleei post-operatorii.

Greața și amețelile sunt comune, și apar de obicei la începutul terapiei atenuându-se în timp sau prin diminuarea dozelor. Ajustarea dozelor este necesară la pacienți peste 70 de ani sau la cei cu insuficiența renală sau hepatică. Tramadolul trebuie evitat sau utilizat cu grijă la epileptici sau la cei cu convulsii. Tramadolul are un risc scăzut de abuz deoarece are un efect slab opioid și acțiunea monoaminergică poate inhiba dezvoltarea dependenței.

Efectele adverse, în special greața, sunt dependente de doză și apar mai ales la doze mari de "încărcare". Reducerea acestei doze în prima zi de administrare este un important factor de îmbunătățire a tolerabilității. Se recomandă creșterea dozei cu 50 mg la 3 zile. Alte efecte adverse sunt similare altor opioide, dar nu așa de severe, și includ depresia respiratorie, disforie și constipație. Tramadolul poate fi administrat concomitent cu alte analgezice, mai ales cu cele cu acțiune periferică deoarece cele care deprimă funcțiile SNC pot potența efectul sedativ al tramadolului.

Tramadolul nu trebuie administrat la pacienții sub tratament cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) sau cu antidepresante triciclice.

Cazurile de moarte implicând tramadolul singur sau în asocieri sunt rare.

Pe un număr de 9218 pacienți utilizatori de tramadol mai puțin de 1% au avut un presupus incident convulsiv după prima prescriere. Riscul cel mai mare s-a situat în grupa de vârstă 25-54 de ani și mai ales la cei cu istoric de abuz de alcool, convulsii sau traumatisme craniene. Doar 8 cazuri au fost confirmate și toți au avut prezenți factorii asociați cu risc crescut de convulsii. În populația generală riscul de convulsii este asociat cu terapia de durată cu tramadol în prezența factorilor predispozanți.

Tramadol produce convulsii la animal doar la doze mari/toxice, dar s-au raportat cazuri de convulsii la doze uzual recomandate la pacienți. Convulsiile apar și la animal cu prag scăzut de convulsii.

Absența toleranței și a alterării comportamentului propun tramadolul pentru tratarea durerii cronice în dauna opioidelor clasice. Se descrie cazul unui pacient care a primit timp de un an tramadol pentru durerea din cadrul unei fibromialgii, a dezvoltat într-o săptămână de la întreruperea bruscă un sindrom de abinență clasic constând în neliniște, insomnie, diaree și crampe intestinale și cefalee. După o săptămână de tratament simptomele au cedat.

Reflexul pupilar la lumină este redus de tramadol mai puțin decât de naloxon. Dacă slăbiciunea, greața, vomă și senzația de gură uscată sunt mai puțin frecvente pentru tramadol decât pentru naloxon, vertijul și perspirația sunt mai frecvente.

Interacțiuni

Tramadol nu pare să interacționeze cu anticoagulantele cumarinice în terapie de durată totuși un pacient tratat cu warfarina după înlocuire de valvă mitrală a prezentat echimoze extensive la debutul terapiei cu tramadol. Paraclinic s-a constatat

cresterea marcata a timpului de protrombina si a INR. Valorile coagularii au revenit la normal dupa intreruperea tramadolului si oprirea temporara a warfarinei. Nu se cunoaste mecanismul acestei interactiuni dar trebuie tinut cont in practica ca exista aceasta posibilitate.

IMAO, foarte utilizate ca antidepresante prezinta interactiuni periculoase cu unele alimente si medicamente. S-a descris cazul unui pacient tratat cu fenelzina (Nardelzine) care a prezentat un delirium sever dupa administrarea de tramadol (Contramal, Dolzam).

Tramadol si anestezia

Tramadol reduce MAC pentru izofluran prin actiunea pe receptorii opioizi. Tramadol 100-200 mg, desi produce activarea EEG, nu are efecte asupra profunzimii anesteziei (izofluran + N2O2) masurate prin potentiale evocate auditive.

Tramadol in doza de 1 mg/kg i.v. este eficient in tratarea frisonului dupa anestezie generala si intra-operator sub anestezie regionala.

Cand este administrat imediat inaintea inductiei cu tiopental, tramadol in doza de 3 mg/kg nu atenuaza cresterea parametrilor hemodinamici dupa intubatia traheala cum o face fentanylul in doza de 3 µg/kg.

INDICATII

Durerea post-operatorie, cea post-traumatica si durerea cronica sunt indicatiile generale ale utilizarii tramadolului.

Tramadolul, ca si morfina, este un analgetic eficient in durerea din cadrul pancreatitei cronice, dar tramadolul poate fi preferat deoarece interfereza mai putin cu functia gastro-intestinala.

Tramadolul este o optiune pentru tratamentul durerii reumatologice. El difera de alte opioide prin combinarea unui mod de actiune slab opioid cu modul de actiune monoaminergic. Ultimul, prin potentarea sistemului analgetic endogen, este similar cu cel al antidepresantelor si este util in tratarea durerii neuropatice. Tramadolul si-a dovedit eficienta in astfel de cazuri pe model animal si in clinica prin reducerea alodiniei si analgezie in cazul polineuropatiilor la om. Deoarece nu are un mod de actiune comun cu NSAIDs, poate fi utilizat in combinatie cu acestea.

Durerea neuropatica

(+)-M1 poate fi important pentru analgezia produsa de tramadol in cazul durerii neuropatice, dar, in general, aceasta analgezie depinde de efectele monoaminergice ale (+)-tramadol si (-)-tramadol si efectele opioide ale (+)-M1. Tratamentul acut si semi-cronic cu tramadol atenuaza hiperalgezia termica din cadrul durerii neuropatice. La pacientii care-l tolereaza, tramadol (pana la 400 mg/zi) are eficienta buna in tratrea lombalgiei cronice.

Tramadol (50-400 mg/zi, 6 luni) produce analgezie de durata la pacientul cu neuropatie diabetica. Cele mai comune efecte adverse sunt constipatia, greata si cefaleea.

Durerea inflamatorie

Tramadol produce analgezie in conditiile inflamatiei, inhiba dezvoltarea inflamatiei produse experimental si reduce concentratia de PGE2 in exudat. Efectul anti-inflamator demonstrat de tramadol pe modele nu este mediat de inhibarea formarii prostanoizilor.

Posologie

Doza zilnica recomandata este de 50-100 mg la 4-6 ore, doza maxima fiind 400 mg/zi, iar durata efectului analgetic dupa o doza de 100 mg este de aproximativ 6 ore.

100 mg tramadol (Tramal) in momentul detubarii dupa interventii abdominale, urmat de infuzie continua sau doze repetate arata superioritatea tehnici prin infuzie.

Infuzia cu morfina si tramadol (doze totale, 66.8+/-20 mg si 732.4+/-152 mg) timp de 48 de ore post-histerectomie pe cale abdominala produce scoruri de durere similare. Tranzitul oro-caecal creste dupa ambele substante, dar evacuarea gastrica este intarziata doar dupa morfina.

O doza de 150 mg de tramadol administrata i.v. la sfarsitul interventiilor chirurgicale produce analgezie in perioada initiala post-toracotomie echivalenta cu cea produsa de doze medii de morfina fara depresie respiratorie.

Administrat imediat dupa inductia anestezica cu halotan in respiratie spontana la copil, 2 mg/kg obtin cea mai buna analgezie fara afectarea respiratiei.

Pacienti cu dureri musculoscheletice datorate osteoartritelor au primit, pe langa NSAIDs de durata, tramadol 100 mg urmate de 50-100 mg la 6 ore pentru 14 zile cu efecte bune.

Administrare cu 10 minute inaintea inductiei anestezice pentru colecistectomie laparoscopica, 100 mg tramadol si 10 mg morfina i.v. produc analgezie similara post-operator.

Administrat peridural, tramadol 100 mg produce analgezie post-operatorie adecvata la paciente cu operatie cezariana, cu o durata de $4,5 \pm 3,1$ ore.

Daca tramadolul cu eliberare imediata a fost produs pentru tratarea durerii cronice, tramadol cu eliberare lenta a fost dezvoltat pentru tratamentul de durata al durerii cronice. Cure de 6 saptamani la pacienti cu durere neoplazica cu doze de pana la 650 mg/zi (70% din pacienti au avut nevoie de pana la 400 mg/zi) au obtinut analgezie completa la 71% din pacienti. 86% au prezentat efecte adverse, cele mai comune fiind oboseala, ameteli si constipatia.

Tramadolul in anestezia loco-regionala

Tramadol pare sa aiba actiuni anestezice locale. Administrarea sa intradermica (25 mg/0,5 ml) la voluntari sanatosi produce efect anestezic local (intepare, tact, rece, garou umflat la 700 mmHg) pentru 15 minute.

Solutia 0,25% tramadol (100 mg in 40 ml) nu este eficienta ca singur anestezic in anestezia loco-regionala intra-venoasa dar modifica actiunea anestezicului local ducand la scurtarea timpului de instalare a blocului senzitiv.

Administrarea de 100 mg tramadol in solutia de mepivacaina 1% pentru blocul de plex brahial produce o prelungire pronuntata (cca. 30%) a blocului fara efecte adverse.

Dr. Virgil DINCA
Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

COMPONENTA NON-OPIOIDA A SISTEMUL ENDOGEN ANALGETIC

HISTAMINA

Histamina este localizata in creier si in mastocite. Este formata din histidina prin actiunea histidin-decarboxilazei si este metabolizata de catre histamin-metiltransferaza. Dovezi clare indica ca histamina joaca un rol în modularea transmisiei durerii. S-a aratat de exemplu, ca histamina cerebrala functioneaza ca mediator al antinociceptiei produse de morfina. Administrarea sistemica de zolantidina, un antagonist H₂ ce patrunde in creier, inhiba antinociceptia, dar este lipsit de efect pe raspunsul bazal. Mai mult, o serie de antagonisti H₂ administrati systemic sau direct in creier inhiba antinociceptia morfinica cu o potentia similara cu actiunea antagonista anti H₂. Injectarea in nucleul dorsal al rafeului (DR) sau adiacent substantiei cenușii periapeductale (PAG) mezencefalice inhiba anti-nociceptia produsa de morfina administrata systemic, sugerand ca aceasta arie cerebrala este locul de actiune al antagonistilor H₂.

Studii utilizand injectari intracerebrale si microdializa au aratat ca zona caudal-ventro-laterala a PAG, cea adiacenta DR si in apropierea tegmentului (desemnata colectiv PAG/DR) reprezinta locul principal de actiune al morfinei. Morfina administrata systemic induce eliberarea de histamina în aceasta regiune într-o maniera specific anatomica, ipoteza confirmata prin studii de microdializa la animal neanesteziat, la care doze mici de morfina cresc nivelul de histamina în PAG/DR, dar nu in vecinatatea formatiei reticulare mezencefalice. Histamina administrata direct in aceasta zona produce antinociceptie, efect blocat de H₂-antagonisti si, în unele studii, de naloxona, si indus de H₂-agonisti, pe o durata de timp proportionala cu doza: cca 10 min pentru dozele mici (0,3-3mg), 30 min pentru dozele mari (100mg). Efectul histaminei injectata in rafeul median este similar ca marime si durata cu cel obtinut dupa injectarea în PAG/DR desi studiile (microinjectari) arata ca rafeul median nu mediaza antinociceptia morfinica si, practic, aceasta zona nu contine fibre histaminergice.

Neuronii cu origine în PAG pot activa proiectii descendente spre bulbul ventro-rostral care, la randul sau exercita un control inhibitor descendent pe transmisia nociceptiva la nivel medular. Este posibil ca antinociceptia histaminica sa rezulte din activarea directa a unor astfel de cai descendente, sau prin activarea unor proiectii ascendente spre arii superioare de integrare a durerii (neuroni serotoniergici cu origine în DR). Cu toate ca morfina administrata in PAG activeaza eliberarea de opioide endogene in alte arii cerebrale, histamina ar putea sa actioneze si pe aceasta cale deoarece antinociceptia histaminica rezulta din activarea receptorilor H₁ si H₂ ca si a receptorilor opioizi. Raspunsul la histamina este bifazic probabil datorita actiunii pe cele doua tipuri de celule definite fiziologic ("on" si "off"), cel mai bine studiate la nivel bulbar, dar identificate si in PAG. Faptul ca dozele mari sunt neurotoxice limiteaza utilizarea histaminei în experimetul uman.

SISTEMUL CANABINOID

Desi proprietatile analgetice ale marjuanei sunt cunoscute de 2.000 de ani, cercetarea rolului canabinoidelor in anti-

nociceptie s-a dovedit dificil datorita necunoasterii receptorilor la nivelul carora actioneaza. Originile botanice ale plantei din genul Cannabis, familia Cannabacee, se presupune a fi in extremul orient (China) sau in Asia centrala (Pamir). Unii botanisti sustin ca este vorba despre un gen monotip in timp ce altii documenteaza trei specii: sativa, indica si ruderalis. Toate contin substanta psihoactiva delta-9-tetrahidro cannabinol (Δ^9 -THC) in proportii diferite.

Utilizarea fibrelor de Cannabis in producerea canepii este dovedita inca de acum 6.000 de ani si pana in prezent. Utilizarea sa in scopuri medicale este inregistrata in Pen-tsao Ching, scriere herbala traditionala scrisa in primele doua secole d.C. dupa date transmise oral din mileniul trei i.d.C.

Interesul stiintific pentru marijuana ca analgezic a renascut in secolul 19. A fost raportat uzul oral de cannabis cu succes in durerea la nastere, spasme dureroase, nevralgie si migrena. Studiul sistematic al compusilor analgetici si al locului de actiune a inceput abia in deceniul 9 al secolului XX.

Planta (Cannabis sativa-cannabis) contine peste 460 compusi cunoscuti, dintre care 62 au o structura tipica (21 atomi de carbon) pentru canabinoide. Cel mai important canabinoid este Δ^9 -THC, o substanta relativ bine studiata, foarte psihoactiva. Au fost dezvoltati, pentru scopuri stiintifice, un numar de congeneri ai Δ^9 -THC (Synhexyl, Nabilone, Levonatrol). Δ^9 -THC si derivatii sai sintetici sunt eficienti la animal dar in clinica nu au efectul analgetic produs de marijuana naturala. Un rol important in proprietatile analgezice ale canabinoidelor este jucat de metaboliti ca acidul Δ^1 -THC-oic. Alte canabinoide aproximativ la fel de potente ca Δ^9 -THC, dar cu efecte discret diferite, sunt prezente in cantitati mici, doar in cateva varietati de cannabis. Un alt tip important de canabinoizi sunt canabidiolii, care sunt anxiolitici, si canabinolii.

Receptorii canabinoizi au fost descoperiti in 1990 in creier (talamus, hipocamp) si in maduva spinarii. In 1992 a fost descoperit in creier un canabinoid endogen (arahidonil etanol amida) numit anandamid (fericire in sanscrita). Acest ligand inhiba AMPc in celulele tinta din creier dovedind predilectie pentru ariile implicate in nociceptie. Rolul exact fiziologic al acestei substante nu este clar, dar actiunile sale par similare cu cele ale THC. Au fost clonate doua sub-tipuri de receptori, CB1 si CB2, care s-au dovedit a face parte din familia receptorilor cuplati la proteina G. In plus, au fost sintetizati canabinoizi sintetici. Toate au condus la dovezi ca activarea receptorilor canabinoizi centrali produce anti-nociceptie. Desi rolul receptorilor canabinoizi periferici in modularea nociceptiei nu este atat de bine cunoscut ca al celor centrali, s-a raportat ca receptorii CB2 periferici moduleaza inflamatiile.

La administrarea i.c.v. si sistemica, canabinoidele produc anti-nociceptie dar si catalepsie. Aceste efecte sunt mediate de receptorii CB1.

Palmitoiletanolamida, un agonist selectiv pentru CB2, poate atenua hiperalgezia indusa chimic. Un posibil mecanism pentru acest efect ar fi inhibitia degranularii mastocitare si, deci, a

eliberării de histamina și serotonina compusi care produc vasodilatație, cresc permeabilitatea vasculară și activează nociceptorii. În timp ce rolul receptorilor CB2 periferici în inflamație a fost evaluat, rolul posibil al receptorilor CB1 periferici nu este cunoscut.

Receptorii CB1 au fost localizați în întregul sistem nervos central: cerebel, hipocamp, gir dentat, ganglionii bazali-inclusiv substantia nigra pars reticulata, nuclei limbici-n. accumbens, n. septum și n. amigdalian bazo-lateral, globus pallidus, n. entopeduncular și straturile I și VI ale cortexului.

Cu toate că nu au putut fi evidențiate situri de legare pentru canabinoizi în țesuturi periferice, ARNm pentru CB1 a fost detectat într-un număr de astfel de țesuturi. S-a dovedit că activarea receptorilor CB1 poate antagoniza hiperalgezia și poate inhiba eliberarea neuropeptidelor din terminațiile centrale ale fibrelor aferente primare nociceptive capsaicin-sensibile. ARNm pentru receptori CB1 a fost evidențiat în neuronii din ganglionii radacinilor dorsale care conțin substanța P ceea ce duce la supoziția că receptorii CB1 sunt sintetizați în neuronii senzitivi și transportați bidirecțional, spre terminațiile periferice și centrale ale fibrelor aferente primare nociceptive. Activarea acestor receptori (CB1) poate inhiba eliberarea de neuropeptide care, ajunse în periferie, produc inflamație. Canabinoidele sunt capabile să inhibe hiperalgezia și extravazarea (edemul) induse experimental (caragenina) și prin activarea receptorilor CB1 periferici. Deci canabinoidele au efect anti-inflamator periferic prin activarea receptorilor CB1.

Canabinoizii produc un larg spectru de efecte inclusiv antinociceptie, hipotermie, catalepsie și hipoactivitate. Studiul efectelor canabinoidelor și antagonistilor lor administrați sistemic sau i.c.v., a dovedit că efectele anti-nociceptiv și cataleptic sunt mediate de receptorii CB1.

Antinociceptia este mediata de mecanisme spinale și supra-spinale. Canabinoizii acționează la nivel spinal asupra receptorilor \cdot \cdot 9-THC administrat spinal eliberează opioide endogene care stimulează receptorii opioizi \cdot și \cdot . Unele canabinoide potentează morfina în creier în timp ce altele acționează predominant spinal.

Principalul metabolit al \cdot 9-THC, acidul \cdot 1-THC-oic, are o acțiune analgezică semnificativă diferită de cea a \cdot 9-THC, acțiune mediata de inhibarea ciclo-oxigenazei. Acest metabolit nu este psihoactiv. Interesant că însuși \cdot 9-THC stimulează sinteza celulară de PGE2, efect antagonizat de principalul sau metabolit.

\cdot 9-THC stimulează, prin receptorii CB2 și alterarea secreției de citokine, activitatea granulocitelor potențând imunitatea celulară.

Canabinoizii administrați i.t. produc anti-nociceptie prin activarea de receptori, prin inhibarea eliberării de glutamat și prin eliberarea de opioide endogene. Au fost identificați receptori canabinoizi la nivelul cornului dorsal spinal.

Anandamid, canabinoidul endogen periferic, pare să fie un antagonist al receptorului vanilinoid 1 (VR1), inhibând astfel excitarea nociceptorilor.

Farmacocinetica.

Prin fumarea unei tigari standard cu marijuana se distruge 30% din cantitatea de THC disponibil. Biodisponibilitatea orala pentru THC este 6%, instalarea efectului se produce in 30-120 min. Titrarea dozelor la administrarea sub forma de supozitoare nu este foarte precisa.

Administrarea cronica (5 zile) de canabinoizi naturali sau sintetici dezvoltă toleranta la o varietate de efecte farmacologice. Aceasta toleranta este corelata cu potentarea metabolizarii canabinoidelor, cu scaderea numarului de receptori CB1 cerebrali (cu 20-60%) si cu scaderea legarii in unele arii (cerebel, hipocamp, substantia nigra, amigdala bazolaterală, cortex). Scaderea legarii se manifesta prin modificarea proteinei receptoare (CB1) sub actiunea Δ^9 -THC.

Potentia analgetica a THC a fost comparata cu codeina: 10 mg THC oral ecivalenta cu 60 mg codeina, iar 20 mg cu 120 mg codeina. La 20 de mg apar sedarea si tulburarile psihice. Δ^9 -THC potenteaza anti-nociceptia produsa de morfina prin eliberarea de dinorfina endogena si, probabil, prin inhibarea enzimelor care degradeaza opioidele endogene. Asocierea de THC 20 mg/kg oral reduce ED50 pentru opioide astfel: morfina-55%, codeina-96%, metadona-75%, oximorfon-80%, hidromorfon-93%, diamorfina-76%, petidina-89%.

Efecte biologice

Anxietate, disforie, panica si paranoia, mai ales la utilizatori naivi. Tulburari cognitive, mai ales ale atentiei si ale memoriei, pe durata intoxicatiei. Tulburari psiho-motorii, simptome psihotice la cei cu istoric familial de psihoza.

Doze masive de Cannabis fumate zilnic timp indelungat produc scaderea tensiunii intra-oculare si a nivelului seric de testosteron, dar nu induce aberatii cromozomiale, atrofie cerebrala sau deprimare imuna.

La sevrare produce simptome minime si cu durata mica: greata, voma, diaree si tremor, doar la cei cu consum solid de durata.

La intreruperea brusca dupa fumat zilnic, frecvent, de durata mare apar atacuri migrenoase.

Sistemul canabinoid si durerea

Efectele analgetice ale canabinoidelor au fost recunoscute de milenii. Recent s-a dovedit ca numarul de receptori canabinoizi sunt de 10 ori mai numerosi decat cei opioizi la nivelul SNC. Totusi folosirea terapeutica a canabinoidelor pentru analgezie a fost redusa din grija fata de abuzul cronic. Canabinoidele pot sa activeze receptori periferici producand analgezie mediata periferic. Acest fapt sta la baza dezvoltarii unor agonisti canabinoizi periferici selectivi care sa fie analgetice active fara efecte adverse SNC.

Daca receptorii CB2 au fost descrisi pe celule imune (macrofage, mastocite), receptorii CB1 au fost descoperiti in sistemul nervos central si periferic unde regleaza eliberarea de neuromediatorii. S-a descoperit canabinoidelor o actiune anti-nociceptiva, anti-hiperalgezica si anti-inflamatorie, actiuni mediate atat de receptorii CB1 cat si de cei CB2. Daca activarea receptorilor CB1 la nivelul SNC a dezamagit s-ar putea datora faptului ca sistemul canabinoid endogen nu are un rol fiziologic semnificativ in perceptia durerii. Substantele care actioneaza

asupra receptorilor CB2 periferici pot modula raspunsul nociceptiv si inflamator in tesutul lezat.

Anandamid si alti agonisti cannabinoizi au efect inhibitor asupra receptorilor serotoninici tip 5HT₃, receptori implicati ca mediatori in raspunsurile emetic si dureros. A fost demonstrat efectul anti-nociceptiv al cannabinoizilor in PAG, arie anatomica cunoscuta ca generatoare de migrena dar si implicata in anti-nociceptia descendenta.

Analgezia puternica produsa de substantele similare cannabis-ului si prezenta receptorilor canabinoizi CB1 in ariile cerebrale si spinale care proceseaza durerea indica ca substante canabinoide endogene, cum este anandamin, pot contribui la controlul transmisiei durerii. Anandamid este co-eliberat impreuna cu palmitil etanolamina (PEA) din precursorul fosfolipidic comun. Anandamid atenuaza comportamentul dureros produs de leziunea chimica cutanata prin interactiunea cu receptorii CB1 localizati in afara SNC. PEA exercita un efect similar prin activarea receptorilor CB2 periferici. Cand sunt administrati concomitent, cei doi compusi actioneaza sinergic, reducand durerea de 100 de ori mai puternic decat fiecare in parte.

Canabinoizii (Δ^9 THC si CP 55,940-canabinoid biciclic potent) si-au dovedit, pe animal, efecte antinociceptive sinergice cu morfina, efecte mediate atat de receptori canabinoizi cat si de receptori opioizi (μ supra-spinali si κ spinali). Receptorii implicati sunt, se pare, cei CB1 care mediaza atat efectele anti-nociceptive cat si pe cele cataleptice.

Efectele anti-nociceptive dar si catalepsia induse de canabinoide sunt anulate prin administrarea sistemica sau i.c.v. de antagonistii canabinoizi selectivi care nu antagonizeaza anti-nociceptia produsa de morfina indicand o selectivitate pentru receptorii canabinoizi.

Utilizari posibile: antimigrenos, antiemetic, antispastic in scleroza multipla si in paraplegie, glaucom.

ADENOZINA

Se stie ca antidepresantele triciclice interactioneaza cu sistemul adenzinic endogen: triciclicele inhiband recaptarea adenzinei in tesutul nervos potentand, deci, actiunile electrofiziologice ale acesteia. In teste pentru nociceptie metilxantinele, antagonisti ai receptorilor adenzinici, inhiba anti-nociceptia produsa de antidepresante. Adenzina poate regla procesarea durerii atat la nivel periferic (aici receptorii A1 inhiba si cei A2 si A3 faciliteaza durerea) cat si spinal (receptorii A1 inhiba durerea), iar interactiunea antidepresantelor cu sistemul adenzinic se poate produce la oricare dintre cele doua nivele.

S-a dovedit ca nivelele de adenzina din plasma si din LCR sunt reduse la pacientii cu durere neuropatica si crescuta periferic (poate si spinal) in statusurile inflamatorii. Alterarea disponibilitatii adenzinei in anumite compartimente poate astfel contribui la exprimarea comportamentului in statusuri dureroase cronice.

Exista o actiune anti-nociceptiva locala periferica a amitriptilinei pe modele de inflamatie. Aceasta actiune implica interactiunea cu sistemul endogen adenzinic. Rezultatele, de multe

ori contradictorii, se pot datora efectelor opuse ale receptorilor adenzinici A2 si A3 (pro-nociceptivi) care pot masca efectul anti-nociceptiv al receptorilor A1. S-a dovedit deja ca teofilina, cafeina si aminofilina, antagonisti nespecifici ai receptorilor adenzinici, administrate sistemic inhiba actiunea antidepresantelor pe model animal. Exista dovezi biochimice directe ca antidepresantele triciclice inhiba recaptarea adenzinei si dovezi electro-fiziologice ca antidepresantele potenteaza actiunea deprimanta a adenzinei asupra neuronilor corticali. In plus efectul inhibitor al antidepresantelor asupra excitabilitatii neuronilor corticali este inhibat de cafeina si teofilina in timp ce metilxantinele blocheaza capacitatea antidepresantelor de a creste nivelul AMPc.

Mai sunt posibile si alte forme de interactiuni ale antidepresantelor cu sistemul adenzinic: legarea la receptorii adenzinici A1 a amitriptilinei si eliberarea directa a adenzinei. In lipsa unor dovezi neurochimice directe care sa sustina un astfel de mecanism trebuie luate in considerare doar cele demonstrate.

Sursa de adenzina cu care amitriptilina interactioneaza poate fi insusi stimulul inflamator. Adenzina endogena este eliberata periferic prin procesul inflamator. Lipsa de raspuns sau raspunsul limitat la amitriptilina (model) in cazul concentratiei mici de substante iritante se poate datora unei eliberari insuficiente cantitativ de adenzina endogena.

Date recente despre transportul adenzinei in celule indica ca recaptarea sa este mediata de diferite molecule transportoare, iar acesti transportori specifici pot manifesta sensibilitati diferite la amitriptilina. Studii recente raporteaza ca substante inrudite cu amitriptilina pot inhiba recaptarea adenzinei chiar mai mult decat amitriptilina insasi (nortriptilina, metabolitul demetilat al amitriptilinei, are cea mai mare potentia in blocarea recaptarii adenzinei).

La nivelul maduvei se gasesc atat receptorul A1 cat si cel A2, ambele cuplate cu activitatea adenil-ciclazei. Utilizarea de agonisti si antagonisti selectivi pentru aceste tipuri de receptori a aratat ca efectul anti-alodinic este mediat de receptorii spinali A1, iar disfunctia motorie de activarea receptorilor A2.

Au fost propuse mai multe mecanisme de actiune ale analgeziei produse de stimularea receptorilor adenzinici: unul pre-sinaptic care ar consta in inhibitia eliberarii de aminoacizi excitatori (GLU, ASP), CGRP si substanta P; altul post-sinaptic.

Analogii adenzinici produc antinociceptie dupa administrarea i.t. Agonistii adenzinici inhiba transmisia spinala nociceptiva prin actiunea la nivelul receptorilor A1. Acesti receptori mai sunt implicati in transmisie in cadrul sistemului motor spinal. Retro-inhibitia mediata de receptorii GABA-A nu contribuie la aceasta actiune antinociceptiva.

Administrarea sistemica a agonistilor adenzinici anuleaza durerea spontana si evocata la pacientii cu durere neuropatica. Agonistul selectiv al receptorilor A1, fenilizopropil-adenzina (R-PIA), aboleste alodinia la injectarea spinala. Administrarea spinala a adenzinei la om dateaza din 1997 si s-a stabilit netoxicitatea neuronală a produsului.

S-a postulat (animal) ca administrarea supra-spinala si spinala

de opioide conduce la anti-nociceptie cel puțin în parte prin eliberare de adenzina în maduva spinării. Morfina eliberează adenzina din sinaptozomii medulari, iar antagoniștii receptorilor adenozinici injectați spinal reduc efectul anti-nociceptiv al morfinei aplicată spinal.

Utilizarea spinală (i.t.) a adenozinei, care acționează pe toate tipurile de receptori, și a analogilor agonști selectivi A₁ produce pe model neuropatic un efect anti-alodinic proporțional cu doza. Agoniștii selectivi A₂, dar și agoniștii neselctivi alții decât adenzina, sunt grevați de blocul motor pe care îl induc. Adenzina însăși produce o oarecare slabiciune musculară, dar doar la doze mari (100 μg).

Adenzina, care pare să provină din metabolizarea ATP-ului eliberat de fibrele aferente, acționează pe receptorii specifici (maduva conține sit-uri de legare A₁ și A₂) inducând hiperpolarizare neuronală prin creșterea conductanței pentru K⁺. Adenzina și, parțial, ATP ar media analgezia observată la om tratat prin metode vibratorii. Inhibitorii recaptării adenozinei (dipiridamolul a fost testat cu efecte bune) pot crește eficacitatea tratamentului, iar metilxantinele (cafeina din cafea, ceai, ciocolată sau alte produse), prin blocarea receptorului, o pot scădea. La doze mai mici decât cele care au efect algogen, adenzina își releva un efect analgetic la pacienții cu durere neuropatică. Administrarea de analogi ai adenozinei i.t. (animal) contracarează durerea indusă experimental. Mecanismul prin care modifică nociceptia și normalizează disfuncția senzitivă asociată cu neuropatia nu este încă clar, dar pare să fie localizat la nivel de interneuroni medulari și există date care susțin existența unui sistem endogen purinergic care ar modula nociceptia. Se susține ipoteza unui "tonus" adenozinic la nivel spinal, iar manipularea farmacologică care scade acest tonus poate induce hiperexcitabilitate, în timp ce potentarea sa inhibă transmisia nociceptivă. Perfuzarea de adenzina induce, proporțional cu doza, disconfort/durere la peste 70 μg/kg/min sau la injectare în bolus. Durerea a fost raportată la nivelul toracelui, abdomenului, capului sau al extremităților; se datorează vasodilatației și efectelor electro-fiziologice și dispare în 1-2 min după oprirea perfuziei (T_{1/2} de câteva secunde). Cu toate acestea, la doze sub 70 μg/kg/min se descrie un efect de durată asupra durerii neuropatice, probabil prin inhibiția mecanismelor responsabile de hiperexcitabilitatea centrală. Se poate presupune că efectul adenozinei asupra mecanismelor responsabile pentru hiperexcitabilitatea centrală persista pe o perioadă mai lungă decât acțiunea directă. Utilizarea de agoniști ai receptorilor A₁ și A₂ a evidențiat faptul că doar A₁ joacă un rol important în controlul nociceptiei la nivel spinal. Agoniștii A₁ sunt foarte eficienți în inhibiția fenomenului "wind-up", a celui de post-descarcare și a fazei secundare a răspunsului la stimuli chimici nociceptivi ceea ce sugerează rolul adenozinei în modularea evenimentelor mediate de NMDA. Eficiența agoniștilor A₁ a fost dovedită pe modelul de durere neuropatică și în cel de durere inflamatorie. Există o interacțiune între adenzina și EAA dovada ar fi faptul că, la doze mici, teofilina poate potența sau reversa efectele induse de EAA, SP sau de blocarea receptorilor A.

SOMATOSTATINA (SOM), neuropeptid natural, este prezenta in neuronii senzitivi primari aferente tip C, fiind un neuromediator/modulator pentru transmiterea durerii. SOM isi mediaza actiunile prin legarea peptidului la receptori cu afinitate mare. Au fost clonate gene pentru 5 tipuri de receptori pentru SOM si transcriptarea tuturor celor 5 este exprimata in SNC. Receptorul SST2(A) a fost detectat la sobolan in creier si in maduva spinarii. SOM co-exista in neuronii care poduc si noradrenalina si GABA. O concentratie mare exista in neuronii din substanta gelatinoasa, regiune care joaca un rol in modularea informatiei nociceptive. SOM mai poate fi eliberata din neuronii bulbo-spinali, care descind de-a lungul maduvei mediind inhibitia descendenta a neuronilor nociceptivi. Administrata i.t. produce anti-nociceptie, in durerea post-operatorie si neoplazica, si bloc motor, dar si neuro-degenerare. Efectul anti-nociceptiv s-ar datora unui antagonism pe receptorii SP, dar mai probabil prin diminuarea eliberarii de SP. Neuro-toxicitatea are ca mecanism vasoconstrictia ce apare la 1 minut de la administrare. Administrata central, la om, SOM se leaga partial la receptorii opioizi cerebrali si produce analgezie si alte efecte opioid-like. Lucrari pe sobolan poliartritic au identificat cresteri ale SOM in ganglionii radacinilor dorsale (DRG) si in maduva si prevenirea acestei cresteri prin administrare de diclofenac. SOM nu poate fi utilizata terapeutic deoarece este metabolizata rapid ($T_{1/2} = 4$ min). Octreotide (Sandostatin), analogul sintetic mai stabil ($T_{1/2} = 100$ min), cu varf de actiune la 2 ore si durata de actiune de 12 ore pare sa fie mai potent. Administrat i.t. la pacienti oncologici concomitent cu morfina timp de 30-150 de zile, diminuea durerea si necesarul de morfina. Vapreotide, analog ciclic de SOM, are efect anti-nociceptiv de lunga durata, naloxon-reversibil.

Dr. Virgil DINCA
Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

International Association for the Study of Pain (IASP)
10th WORLD CONGRESS ON PAIN
August 17-22, 2002
San Diego, California, USA
IASP Secretariat
909 NE 43rd St. Duite 306
Seattle, WA 98105, USA
Tel: 206-547-6409 Fax: 206-547-1703
Web: www.halcyon.com/isap
E-mail: iaspdeskijuno.com

ASOCIATIA ROM~NA PENTRU STUDIUL DURERII (ARSD)**ADEZIUNE**

Numele Prenumele
Data nasterii
 Loc de munca
Sectia
 Specialitatea Functia
 Titluri stiintifice.....
 Activitate didactica

 Activitate stiintifica

 Activitatea privata

 Lucrari legate de durere

 Adresa/cod loc de
 munca.....Te
 l.....
 Adresa/cod domiciliu

Tel.....
 Data
Semnatura

ADRESA PENTRU INFORMATII - CORESPONDENTA:**ASOCIATIA ROM~NA PENTRU STUDIUL DURERII****C.P. 15-219****BUCURESTI** Telefon: 637.21.90, 637.22.20 int.197,215**Fax: 211.05.38****Cont bancar B.C.R. sector 3, Bucuresti**

Lei: 2511.1-2088.1/ROL

Dolari S.U.A.: 47.21.7.16.45.55.00

DM: 47.21.4.10.45.55.00