

Vol. XI

**Nr. 3
Iulie-
Septembrie
2001**

DUREREA ESTE MIZERIA ABSOLUTĂ (MILTON)

DUREREA

Buletin informativ al
Asociației Române pentru Studiul Durerii
Editori: L. Sandu, V. Dincă, Elena Copaciu
ISSN 1220-8752



Informare privind a 22-a Conferință Anuală
a Asociației Australiene de Durere
Cairns, Australia, 8-12 aprilie 2001

La invitația comitetului de organizare al Societății Australiene de Durere, am participat, în decorul subtropical al orașului Cairns, la o consistentă reuniune a specialiștilor fundamentaliști și practicieni în domeniul durerii. De altfel, tema întâlnirii a fost "De la știință la practică", cu speranța declarată de a realiza o punte între cercetările fundamentale și practica clinică.

Reuniunea a avut ca invitați principali câteva personalități de prestigiu din America de Nord (Barry Sessle, președinte IASP, Dennis Turk, Allan Basbaum și Richard Payne) și din Marea Britanie (Peter Maguire).

Problemele prezentate și discutate au cuprins: durerea canceroasă, durerea din arsuri, durerea lombară joasă, aspecte psihologice în terapia durerii cronice, utilizarea opioizilor în durerea cronică, precum și aspecte legate de receptorii opioizi și neuroplasticitate. Dintre temele prezentate aș dori să menționez:

- ❖ "și osul este inervat, nu numai periostul"
- ❖ "Substanța P este principalul mediator al alodinieii"
- ❖ "Glia din cornul posterior al măduvei este o sursă de molecule algogene"
- ❖ "în unele forme de durere cronică astrocitele cresc semnificativ, generând durere (astrocitoză)"

- ❖ "Se preconizează ablația selectivă a neuronilor generatori de durere din cornul posterior cu tehnici moleculare (Saporin-SP) care determină internalizarea receptorilor și inhibarea sintezei proteice" Această metodă apare ca o alternativă la cordotomie.

Un alt aspect demn de remarcat este evidențierea superiorității centrelor de terapie a durerii față de neurochirurgie, în durerea lombară joasă. Astfel, s-a constatat că, în medie, pentru a recupera capacitatea de muncă a unui individ care a suferit o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale este nevoie de 300.000 USD, în timp ce aceeași performanță se obține în urma tratamentului într-un centru de durere cu o medie de numai 15.000 USD.

În cadrul acestei reuniuni am avut o întrevvedere cu președintele I.A.S.P. Barry Sessle, pe care l-am informat despre progresele realizate în cadrul A.R.S.D. și căruia i-am solicitat sprijinul pentru programele aflate în desfășurare, de introducerea algeziologiei în toate universitățile de medicină din România, și în desfășurarea cursurilor pentru obținerea competenței în terapia durerii. Domnia sa a ascultat cu interes și ne-a oferit sfaturi deosebit de utile. Totodată, ca urmare a invitației noastre, a promis că va încerca să găsească timp pentru a participa la unul dintre viitoarele noastre simpozioane naționale.

Cheltuielile de participare la această manifestare au fost suportate dintr-un grant în cadrul proiectului CNFIS al UMF "Gr. T. Popa" Iași.

Prof. Dr. Ostin C. MUNGIU

Președinte ARSD

ACȚIUNEA CENTRALĂ A ANALGEZICELOR NEOPIOIDE

Analgezicele neopioide, antiinflamatoriile nesteroidice sau analgezicele periferice, formează o mare clasă de produse foarte utilizate, multe dintre ele fiind OTC, pentru tratamentul durerilor ușoare și medii acute și cronice. În mai multe lucrări anterioare atrăgeam atenția asupra necesității revizuirii

clasificării analgezicelor, făcută după lucrările lui Lim R.K.S și colab. (1964), în analgezice cu acțiune centrală (morfină) și periferică (antiinflamatorii nesteroidice). Cercetările experimentale și clinice din ultimii ani evidențiază acțiunea periferică a opioidelor și acțiunea centrală spinală și supraspinală a analgezicelor neopioidice. Cunoșcând mecanismul de acțiune periferic a acestei grupe de produse, prin blocarea sintezei ciclooxygenazelor și a producerii de prostaglandine, s-a transpus același mecanism la nivel central unde s-au găsit atât ciclooxygenaze cât și prostaglandine repartizate variat la nivel spinal și cerebral. Pe lângă acest mecanism s-au evidențiat și alte căi de acțiune interesând blocarea producerii substanței P, NMDA sau a activării sistemului opioid. Numeroasele lucrări științifice experimentale și clinice efectuate care au evidențiat obținerea analgeziei sau a efectului antihiperalgezie, prin introducerea intracerebrală, intraspinală și pe cale sistemică a diverselor analgezice neopioidice, sunt un argument puternic care susțin acțiunea centrală a acestor produse.

Sistemul ciclooxygenazelor și a prostaglandinelor face parte integrantă din procesele nociceptive și de complicare a durerii la nivel spinal și cerebral. Aplicarea topică de bicuculină (antagonist GABA-A) la nivel spinal produce alodinie prin sinteza de ciclooxygenaza 2 (COX-2) și prostaglandine spinale (PGs) (Zhang Z. și colab., 2001). La nivel spinal și cerebral s-au evidențiat receptorii pentru COX și PGs legate de aferențele terminale fibrelor A și C. Aceleași substanțe sunt incriminate în mecanismele de producere a substanței P și a sintezei de NO prin NMDA. După cum se știe s-au evidențiat două tipuri de COX: 1 și 2. La nivel central COX-1 ar fi constituțional și ar reprezenta expresia glială cu un rol important în nocicepție, pe când COX-2 ar exista constituțional în unele locuri mai mult chiar decât COX-1, dar se poate produce și prin stimuli nociceptivi prin transcripție genetică a factorului NFκB (Beich și colab., 1996, Willigate și colab., 1997). COX-2 ar fi expresia nucleului neuronal (membrană, reticul endoplasmatic) și ar avea un rol în durerea complicată.

Din datele actuale trebuie făcută o diferențiere între mecanismul periferic analgezic și antiinflamator, acțiune ce variază ca intensitate de la un produs la altul și acțiunea centrală analgezică (nocicepție) și antihiperalgezică (durere complicată) a analgezicelor neopioidice. Cercetători consacrați în domeniu atrag atenția în privința acțiunii centrale antihiperalgezică a acestor produși (normalizează comportamentul la durere) care este mai mare decât acțiunea analgezică (nu cresc pragul durerii) (Geisslinger G. și Yakh T.L., 2000).

Mecanismul de acțiune spinală a analgezicelor neopioidice este susținut de următoarele argumente (Geisslinger G. și Yakh T.L., 2000):

1. Stimularea aferențelor subțiri eliberează NK1 care stimulează formarea PGs.
2. Injectarea intratecală de COX-2 determină sinteza de PGs (PGE2).
3. Analgezicele neopioidice injectate intratecal au acțiune antihiperalgezică.

4. Efectul anti COX și anti PGs este diferențiat după tipul de produs folosit.

Lucrări mai vechi (Carlson K. și colab., 1988) și mai noi arată deasemenea că analgezicele neopioide injectate la nivelul creierului acționează pe talamus, hipotalamus și substanța cenușie periapeductală. Acțiunea analgezică a analgezicelor neopioide este limitată la acest nivel (creșterea dozei nu duce la creșterea analgeziei) față de morfină care poate da analgezie completă. Mecanismul de acțiune la acest nivel ar fi asemănător cu cel periferic de blocare a formării de COX și PGs la nivel cerebral (Willer J.C. și colab., 1989). Pe lângă acțiunea centrală analgezică și antihiperanalgezică prin blocarea sistemului COX și PG mai există și alte mecanisme interesate legate de compoziția fiecărui produs folosit: hiperpolarizare membranală, blocare simpatică, interesarea sistemului opioid, antagoniști NMDA, blocarea sintezei NO, ș.a.

Paracetamolul (acetaminofenul) are o puternică acțiune analgezică și antipiretică mecanismul intim nefiind clarificat încă. Acțiunea centrală se datorește și blocării sintezei de L-arginină (NK1)- acțiune antihiperanalgezică și deci a formării de NO și nu ar avea acțiune analgezică neinfluențând sinteza de D-arginină (AMPA) (Björkman R. și colab., 1994).

Acidul salicilic și derivații lui ar acționa ca anti COX-2 prin blocarea factorului de transcripție nucleară (NFkB).

Acțiunea centrală a ketorolului este antagonizată de antagoniști ai receptorilor opioizi de tip K, iar la diclofenac de naloxon, ceea ce evidențiază interesarea căii opioide.

Acțiunea centrală a analgezicelor neopioide variază și după tipul de enantiomer utilizat. În cazul ketoprofenului enantiomerul R-ketoprofen injectat la nivel spinal are efect antialodinic față de S-ketoprofen care nu are acest efect (Ossipov M.H. și colab., 2000). Această acțiune a R-ketoprofen se apropie mai mult de acțiunea agoniștilor opioizi de tip μ (fentanyl) care au efect anti wind-up (Mazario J. și colab., 1999).

Utilizarea diversilor produși din grupa analgezicelor neopioide în tratamentul durerii acute și cronice, ca produs unic sau asociat, pe cale spinală este consecința noilor achiziții în acest domeniu. Rezultatele acestor cercetări variază mult în funcție de produsul utilizat, modul de administrare, tipul de durere, ș.a. În utilizarea acestor produse pe cale spinală trebuie ca rațiunea și cunoașterea să tempereze entuziasmul cercetătorului.

Dr. L. Sandu

CANABINOIZII ÎN TERAPIA DURERII?

(Prelucrare după "**Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review**",

F. Campbell și col în British Medical Journal 2001; 323: 1- 6)

Există la această oră în lumea medicală voci tot mai insistente care solicită forurilor guvernamentale (re) introducerea canabiniozilor în terapia unor sindroame dureroase cronice. Justificarea acestor cereri vine și prin descrierea la om a receptorilor canabinoizi la nivelul sistemului nervos central și periferic, fără însă să se poată spune prea multe despre funcționalitatea acestora și liganzii lor endogeni. În cadrul testărilor efectuate pe animale s-a demonstrat că administrarea de canabinoizi reduce hiperalgezia și alodinia asociată leziunilor nervoase induse de formalină și capsaicină, ca de altfel și durerea viscerală persistentă. Se speră că substanțele canabinoide exogene (canabinoizi) ar putea fi o alternativă terapeutică pentru o serie de sindroame dureroase dificil de tratat. Două din principalele obiective terapeutice sunt reprezentate de remiterea spasticității la bolnavii cu scleroză multiplă și durerea neuropată rezistentă la terapia convențională.

Alcaloidul în discuție, cannabis sau marijuana, obținut din planta *Cannabis sativa*, este folosit de peste două mii de ani, atât ca analgetic, cât și în scop recreațional. În Marea Britanie medicii au eliberat rețete pentru marijuana până în 1971, când a fost oprită utilizarea sa în scopuri medicale, iar un studiu efectuat în 1994 arăta că 74% din medicii chestionați doresc reintroducerea marijuanaei în farmacopee. Dezbaterea a inclus atât substanța naturală ce acționează asupra receptorilor canabinoizi, cât și canabinoizii sintetici. Nabilone este singurul canabinoid sintetic aprobat pentru uz clinic în Marea Britanie în terapia simptomatică a fenomenelor de greață, vomă postchimioterapie. Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) este agonistul cel mai potent și este în uz clinic în Statele Unite.

Cannabis este folosit în scop recreațional, în primul rând datorită efectului euforizant pe care îl produce, dar efectele adverse psihologice induse de canabinoizi pot limita folosirea lor în terapia durerii (ex. afectarea funcțiilor psihomotorii și cognitive, anxietate, atacuri de panică, psihoze acute și paranoia). Alte efecte adverse presupun: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, palpitații, tahicardie, hipotensiune posturală, etc.

O decizie în legătură cu introducerea canabinoizilor în clinică trebuie fundamentată de date clinice relevante în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea produșilor folosiți.

Autorii englezi ai studiului publicat de BMJ în vara acestui an au revizuit literatura de specialitate între anii 1966-1999 și s-au oprit la evaluarea a 9 studii clinice semnificative din punct de vedere statistic în care s-a analizat comportarea a patru produși canabinoizi: THC oral: 5-10 mg, un analog nitrogenat al THC (NIB)-4 mg per os, benzopiranopiridina (BPP) per os și levonantradol 1,5-3 mg intramuscular. Nici unul din studii nu a luat în discuție marijuana inhalată sau fumată. Efectele analgetice au fost comparate cu 50-120 mg Codeină per os și 50 mg Secobarbital. Rezultatele acestor studii sugerează că efectul analgetic al dozei unice de canabinoizi este minim în durerea nociceptivă. În 8/9 studii canabinoizii per os au fost superiori placebo ca efect analgetic, dar nu mai eficace decât

50- 120 mg Codeină. În două trialuri clinice levonantradol a fost superior placebo, dar nu și codeinei pentru durerea postoperatorie, fapt care face imposibilă utilizarea sa pentru durerea postoperatorie moderată sau severă.

Cât privește utilizarea canabinoizilor pentru durerea cronică și neoplazică lipsesc în literatura de specialitate trialuri clinice pe loturi mari de bolnavi. În 5 din aceste studii efectul analgetic al dozei unice de canabinoizi este similar celui indus de codeină, dar utilizarea lor este limitată de efecte adverse care cresc în intensitate paralel cu dozajul. Există un studiu în care BPP este inferior la placebo și codeinei ca efect analgetic în durerea cronică; un alt studiu în care s-a urmărit anagezia pentru durerea abdominală din cadrul febrei mediteraneene cu caracter familial a arătat că THC nu este superior la placebo, dar a redus necesarul de morfină pentru paroxisme dureroase. Un alt studiu (Maurer și col) compară THC 5 mg p.o. cu Codeina pentru durerea neuropată cu spasticitate asociată. THC a fost la fel de eficient ca 60 mg de Codeină ca efect analgetic, dar numai THC a influențat componenta spastică.

Nu există studii referitoare la rolul marijuanei administrată pe cale inhalatorie în terapia durerii; un singur studiu a urmărit efectele acestora asupra posturii și echilibrului la bolnavii cu scleroză multiplă spastică, constatându-se atât subiectiv, dar și obiectiv ameliorarea simptomatologiei.

Dintre efectele adverse cel mai frecvent s-a semnalat depresia sistemului nervos central, efectele cardiovasculare fiind de cele mai multe ori ușoare și, în general, bine tolerate. Dintre canabinoizi sedarea și amețelile induse de Levonantradol au fost apreciate ca moderate până la severe la peste 50% din pacienți. THC 5 mg nu dă reacții adverse, în timp ce la 10- 20 mg p.o. apar fenomene de depresie a sistemului nervos central direct proporționale cu doza. Analogul nitrogenat al THC are efecte adverse similare codeinei și efecte sedative similare secobarbitalului, fără însă să se poată demonstra contribuția componentei sedative la efectul analgetic al produsului.

Ce se poate afirma la final este faptul că efectul analgetic maxim ce se poate obține după o doză unică de canabinoizi este similară la 60 mg de Codeină (efect analgetic mai slab comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene sau alte analgetice minore). Efectul analgetic crește cu escaladarea dozelor, dar cu prețul creșterii intensității reacțiilor adverse.

Se poate concluziona pe baza datelor existente în literatură că nu există la această oră fundamentare științifică pentru a sprijini introducerea canabinoizilor în schemele de terapia durerii. Cercetări viitoare pot găsi locul unor noi agoniști sintetici ai receptorilor canabinoizi, la care să poată fi dissociate efectele psihotrope de cele terapeutice, în special în tratamentul durerii neuropate refractare și spasticității.

Dr. Elena COPACIU

Clinica ATI,

Spitalul Universitar București

PROBLEME LEGATE DE INFILTRAȚIILE CU ANESTEZICE LOCALE

Rechus și Schleich pun bazele anesteziei prin infiltrație la sfârșitul secolului 19 iar lucrările lui A.V. Vișnevschi aduc date noi încă din 1903 legate de infiltrațiile cu anestezice locale (procaină) folosite în concentrații mici. Într-un experiment pe voluntari Krishnan S.K. și colab. (Reg. Anesth. And Pain Medicine, 25, 6, 2000) caută să elucideze mecanismul apariției durerii la injectare a unor anestezice locale intramusculare. În sindroamele dureroase miofasciale unde avem o durere referită și puncte trigger dureroase active și latente, se folosește frecvent infiltrarea acestor puncte cu anestezice locale. În recomandări recente legate de terapia durerii Brown B.R. (1978) indică infiltrarea acestor puncte cu anestezice locale în concentrații mici de 0,20% - 0,25%. Odată cu apariția anestezicilor locale cu acțiune lungă și utilizarea lor în infiltrații intramusculare cu scop analgezic și antispastic, s-a constatat o creștere a durerii la injectarea acestor ultime produse. Autorii articolului constată o durere mai mare la injectarea intramusculară a bupivacainei față de ropivacaină, administrate ca unic produs și o durere mai mare pentru ambele produse când se asociază cu dexametazonă. Ipoteza că intensitatea durerii ar crește direct proporțional cu scăderea pH-ului soluției de anestezic local utilizat, nu se verifică în acest experiment, deoarece bupivacaina și ropivacaina au un pH asemănător iar în asociere cu dexametazonă pH-ul crește. Autorii cred că intensitatea durerii ar putea fi dată de liposolubilitatea anestezicului local care depinde de coeficientul de partiție n-octanol, care la ropivacaină este de 115 comparativ cu bupivacaina la care este 346 și editocaina de 800. Morris R. și colab. (1987) constată o scădere a durerii la injectarea intramusculară a anestezicilor locale în următoarea ordine: bupivacaină, mepivacaină, ser fiziologic, clorprocaină și lidocaină.

Consecința injectării de anestezice locale la nivelul fibrelor musculare ar fi, după autorii articolului, datorată apariției unor micronecroze cauzată de ischemia produsă prin lezarea unor vase mici care ar duce la degenerarea acestor fibre care au potențial de regenerare în circa 30 de zile. În cadrul acestor leziuni unii autori raportează apariția chiar a unei atrofii musculare după injectarea de bupivacaină 0,2%. (Paris W.C.V., Dettaru W. D., 1989). Mai recent lucrările lui Komai H. și Locuta A. J. (1999) par să susțină o altă ipoteză a lui Hogan Q. și colab. (1994), a afluxului patologic de calciu intracelular pentru explicarea acestei miototoxicități a anestezicilor locale.

Pentru practică este important să reținem că miotoxicitatea poate crește utilizând produse puternic miotoxice, repetând infiltrațiile în același loc, crescând concentrațiile anestezicului local sau asociind aceste produse cu adrenalina sau corticoizi. Ideea asocierii anestezicului local cu corticoizi pentru potentarea acțiunii lor la injectarea în puncte trigger ar trebui revizuită, după părerea autorilor.

Într-o altă lucrare, din același număr de revistă, Newton D. J. și colab. studiază modificările fluxului sanguin al pielii

după injectarea la 10 voluntari de bupivacaină și levobupivacaină 0,1 ml în concentrații crescânde de la 0,25%, 0,5% și 0,75%. Se constată că ambele produse cresc rapid în prima etapă fluxul sanguin al pielii la toate concentrațiile, ca în faza a doua (după 40 minute) fluxul sanguin să scadă continuu, chiar sub normal, cu excepția soluției de 0,75%. Acest experiment confirmă ipoteza emisă de Gherardini G. și colab. (1995) care constată că anestezicele locale în doze foarte mici au efect vasoconstrictor (lidocaina, ropivacaina), efect constatat și de Fernades L. și Simonetti M. P. B. (1997) la ropivacaină în doze foarte mici de 0,0001-0,03 mmol/l. Aceste lucrări pun în discuție utilizarea dozelor subclinice de anestezice locale folosite în terapie și eventual elucidarea consecințelor ce pot apare în cursul administrării acestora.

Dr. Lucian SANDU

ÎNVĂȚAREA ȘI MEMORIA ÎN CĂILE DURERII

(Prelucrare după "Learning and memory in pain pathways" J. Sandkuhler, PAIN vol. 88 No. 2, 113-117, Nov. 2000)

1. Introducere

Printre multiplele funcții pe care le dețin, neuronii sistemului nervos central au și capacitatea de a depozita informații pentru perioade lungi de timp, prin modificări ale forței sinaptice "use dependent". Plasticitatea sinaptică a fost extensiv studiată la nivelul hipocampului și studii recente sugerează că se pot aplica mecanisme similare și la nivelul căilor durerii, mecanisme ce ar putea fi implicate în unele forme de hiperalgezie, alodinie și analgezie.

2. Modelul sinaptic al învățării și memoriei

Capacitatea remarcabilă a creierului de a transforma experiențe tranzitorii în memorie a fost atribuită modificărilor de lungă durată, dependente de activitate ("use-dependent") ale forței sinaptice. Bliss și Lomo demonstrează experimental (1973) o potențare pe termen lung "use dependent" (long term potentiation/LTP) a forței sinaptice în hipocamp, arie ce este implicată în memorie și învățare. Ulterior au fost extensiv studiate mecanismele neurobiologice ce produc LTP în sinapsele glutamatergice, acestea fiind cel mai frecvent tip de sinapse excitatorii din sistemul nervos. Deși inițial LTP sinaptică a fost asociată numai cu mecanismele corticale de învățare, ulterior s-a dovedit a fi indusă și în numeroase arii corticale și în măduva spinării.

Mecanismele de inducție și menținere ale LTP pot varia între diferitele tipuri de sinapse, dar s-au putut evidenția unele proprietăți generale ale sinapselor glutamatergice din creier.

Condiționarea fibrelor nervoase presinaptice prin stimulare electrică, uzual cu frecvență relativ mare (20-200 Hz pentru câteva secunde), induce o LTP a forței sinaptice ce implică transducția semnalelor pe căi dependente de calciu. Pentru

inducția LTP este necesară și suficientă o creștere tranzitorie dar semnificativă a Ca^{2+}_i , care se realizează în cele mai multe sinapse glutamatergice printr-un impuls de calciu prin receptorii NMDA, dar pot fi implicate și canale de calciu voltaj-dependente, eliberarea de calciu din depozitele intracelulare sau canale permeabile pentru calciu, cum este receptorul alfa-amino-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionic acid (AMPA).

Creșterea tranzitorie de Ca^{2+}_i activează proteinkinaza II dependentă de calciu-calmodulină (CaMK II), proteinkinaza A (PK A) și proteinkinaza C (PK C) care fosforilează proteinele sinaptice, inclusiv AMPAR, NMDA.

LTP este asociativă, respectiv activarea intensă a unui set de sinapse excitatorii poate facilita inducția LTP la un set independent de sinapse active adiacente.

În mod normal LTP este limitată la acele sinapse care erau active în timpul stimulării de condiționare (LTP homosinaptică). În anumite condiții, LTP poate implica și sinapse ce converg către același neuron postsinaptic dar care nu erau active în timpul stimulării de condiționare (LTP heterosinaptică). Plasticitatea heterosinaptică poate rezulta din difuziunea calciului din sinapsele active către cele inactive, prin unde de Ca^{2+} - Ca^{2+} induse ce sunt eliberate din depozitele intracelulare, sau prin retropropagarea potențialului de acțiune în arborele dendritic (Magee și Johnston, 1997). În timp ce menținerea fazei precoce a LTP, ce durează câteva ore, implică modificări post-tranlaționale ale proteinelor sinaptice, faza tardivă, cu durată de săptămâni sau luni, necesită sinteza de proteine de novo.

Transmisia sinaptică normală poate fi și deprimată pentru perioade lungi de timp, (long time depression-LTD) și o LTP stabilită poate fi depotențată printr-o stimulare susținută cu frecvență mică (1-2 Hz pentru 15 min.). LTD și depotențarea necesită o creștere moderată a Ca^{2+}_i , mai mică decât cea necesară pentru inducerea LTP. S-a sugerat că ar fi implicată activarea unor fosfataze proteice calciu-dependente și defosforilarea proteinelor sinaptice cum ar fi AMPAR. Astfel, starea de fosforilare a proteinelor reprezintă un important regulator bidirecțional al forței sinaptice. Când membrana postsinaptică este depolarizată, activitatea presinaptică scurtă, "burst-like", poate duce la o creștere abruptă a Ca^{2+} și astfel la LTP. Dar dacă neuronul postsinaptic este hiperpolarizat, același stimul presinaptic poate duce doar la o creștere mică a Ca^{2+}_i și deci la LTD. Activitatea presinaptică prelungită cu frecvență mică produce LTD la potențial membranar normal și LTP dacă neuronul postsinaptic este puternic depolarizat. Astfel, plasticitatea sinaptică "use-dependent" reprezintă un instrument bogat și versatil pentru a modifica funcția rețelelor neuronale rapid și reversibil.

3. LTP sinaptică în căile durerii

Hiperalgezia și alodinia ce apar după traumă, inflamație sau leziune nervoasă acută sunt, cel puțin în parte, cauzate de o creștere a sensibilității neuronilor nociceptori din cornul dorsal spinal la stimulare senzitivă. Acest fenomen a fost

denumit sensibilizare centrală, în analogie cu sensibilizarea periferică (Moore, 2000). Sensibilizarea centrală este declanșată de impulsuri transmise prin fibrele nociceptive C. Mecanismul central care produce sensibilizarea centrală este subiect de investigații intense. Conceptul care explică multe din aspectele farmacologice, fiziologice și comportamentale ale sensibilizării centrale și hiperalgeziei induse de traumă este reprezentat de LTP use-dependent a forței sinaptice în fibrele nervoase fine aferente primare. Stimularea electrică a acestor fibre (100-400 pulsuri la 2-100 Hz) induce LTP sinaptică în fibrele A-delta și C (Liu și Sandkuhler 1995, 1997) in vitro și in vivo. Mai important, stimuli nocivi naturali puternici ca arsurile cutanate, contuziile, inflamația și leziunea nervoasă acută pot, de asemenea, induce LTP sinaptică în cornul dorsal spinal la șoareci profund aneșteziți (Sandkuhler și Liu, 1998). Stimulii de condiționare care induc LTP sinaptică în fibrele aferente fine primare sunt similari cu cei care declanșează hiperalgezia. În plus, LTP spinală și hiperalgezia indusă de leziune au aceleași căi de transducție a semnalului, profil farmacologic și evoluție în timp, ceea ce face ca potențarea use-dependent la nivelul sinapselor fibrelor A-delta și C să fie un model celular atractiv pentru sensibilizarea centrală indusă de traumă și pentru hiperalgezie.

3.1. Căile de transducție a semnalului pentru LTP la nivelul sinapselor nociceptive spinale.

Pentru inducția LTP la nivelul cornului dorsal spinal este necesară activarea simultană a mai mulți receptori NMDA, neurokinin receptor pentru substanța P (NK I) și NK2 pentru neurokinina A, AMPAR fie prin stimulare nervoasă electrică tetanică, fie prin stimuli nocivi naturali. Activarea acestor receptori în timpul stimulării nervoase tetanice duce la o creștere tranzitorie și semnificativă a Ca^{2+}_i în neuronii din cornul dorsal spinal in vitro, iar stimularea nocivă induce translocarea și activarea PKC în acești neuroni in vivo.

Blocada receptorilor NMDA, NK2, sau AMPAR previne inducerea LTP spinal, dar nu influențează menținerea ei sau transmisia sinaptică normală. Corespunzător, blocada acestor receptori previne sensibilizarea centrală aferent indusă și hiperalgezia după traumă, inflamație sau leziune nervoasă acută, dar nu blochează eficient menținerea ei sau durerea acută (Moore, 2000).

3.2. Sinapse silențioase în cornul dorsal spinal superficial

În cornul dorsal superficial al șobolanilor nou-născuți au fost identificate sinapse silențioase care pot fi transformate în funcționale de către serotonina (Li și Yhuo, 1998). La șobolanii mai maturi sau la cei cu leziune de nerv sciatic, aceste sinapse silențioase nu există sau sunt foarte puține (Baba, 2000). Astfel, rolul potențial al sinapselor silențioase pentru LTP spinală și durerea neuropată la animalele adulte rămâne să fie demonstrat.

3.3. Plasticitatea homo- și heterosinaptică la nivelul măduvei spinării.

Stimularea de condiționare a fibrelor A-delta induce LTP la sinapsele acestor fibre (Radic, 1993). Când intensitatea

stimulării crește pentru a recruta și fibrele C, LTP este indusă și în sinapsele acestor fibre. Aceasta este compatibilă cu o formă homosinaptică de LTP ce implică numai sinapsele care erau active în timpul stimulării de condiționare. Dar, stimularea prelungită "burst-like" a fibrelor A-delta induce LTP și la sinapsele fibrelor C, sugerând că poate fi evocată LTP heterosinaptică la nivelul cornului dorsal spinal superficial. Excitarea tonică a fibrelor C duce nu numai la o creștere a răspunsului neuronilor din cornul dorsal spinal la stimulii nocivi, ci și la o expansiune a câmpului mecanoreceptiv cu prag scăzut (Hylden, 1989). Posibil, transmisia sinaptică în fibrele A-beta a fost facilitată prin stimularea de condiționare a fibrelor C. Similar, hiperalgezia secundară din jurul unei arii de leziune primară poate fi explicată prin LTP heterosinaptică (Treed și Magere, 2000).

3.4. Evoluția plasticității sinaptice spinale.

Debutul și durata LTP spinale depinde critic de tipul și intensitatea stimulului de condiționare și de activitatea controlului inhibitor. Expresia completă a LTP poate necesita câteva minute după stimulare nervoasă tetanică, sau până la o oră după stimul nociv natural. Potențarea poate dura numai câteva minute (potențare sinaptică pe termen scurt), de ex. după un singur stimul tetanic scurt, sau poate dura până la 12 ore după stimul tetanic repetitiv. La animalele în stare de veghe, LTP din hipocamp poate dura întreaga viață a animalului.

O sugestie interesantă este că trauma inițiază potențarea transmisiei sinaptice excitatorii între fibrele A și interneuronii inhibitori care realizează contact presinaptic cu fibrele primare aferente C. Activarea acestor interneuroni și eliberarea unui neurotransmițător inhibitor, probabil GABA, induce depolarizarea fibrelor C terminale (depolarizare aferentă primară). Când este potențată excitarea evocată a fibrelor A-beta a acestor interneuroni spinali, depolarizarea aferentă primară poate deveni suficient de puternică pentru a depolariza fibrele C la pragul de declanșare a potențialului de acțiune. În acest caz, activarea fibrelor A-beta va iniția potențial de acțiune în fibrele C și în consecință alodinie (Cervero și Laird, 1996).

4. Prevenirea și reversarea LTP în căile durerii

4.1. Rolul analgeziei endogene și a opioizilor anterior inducției LTP la nivelul sinapselor nociceptive.

Inducția LTP necesită o creștere abruptă a Ca^{2+}_i postsinaptic. Se poate anticipa că inducția LTP este susceptibilă la inhibiție pre- și postsinaptică întrucât aceasta reduce creșterea Ca^{2+}_i .

Sistemul descendent antinociceptiv exercită o inhibiție pre- și postsinaptică la nivelul neuronilor nociceptivi din cornul dorsal spinal. Când această inhibiție este absentă (de ex. în spinalizare rostral de locul înregistrării), LTP este ușor indusă de stimuli anterior ineficienți. În plus, la animale spinalizate, dar nu la cele intacte, aplicarea de substanță P direct la nivelul măduvei spinării este suficientă pentru a induce LTP în sinapsele fibrelor C. Aceste constatări sugerează că 1) activitatea presinaptică nu este esențială pentru inducerea LTP, și 2) răspândirea extrasinaptică a neuromodulatorilor în măduva

spinării poate duce la sensibilizare centrală în arii îndepărtate de locul de eliberare. Aplicat la pacienții umani, se poate specula că la pacienții care nu sunt bine protejați de sistemul endogen antinociceptiv, leziuni chiar relativ ușoare pot duce la hiperalgezie. Acești pacienți ar putea beneficia de analgezie preemptivă. În contrast, la pacienții cu analgezie endogenă suficient de puternică pentru a bloca inducția LTP, analgezia preemptivă nu ar aduce beneficii adiționale. Comun utilizați pentru analgezie preemptivă sunt agoniștii receptorilor miu. Studii ce au folosit fentanyl și remifentanil, sugerează că agoniștii miu sunt utili în prevenirea LTP spinale și a sensibilizării centrale, dar nu normalizează forța sinaptică în timpul fazei de menținere a LTP

4.2. Efectele sinaptice ale stimulării nervoase electrice transcutanate (TENS) și (electro) acupuncturii.

Antinocicepția de lungă durată aferent indusă necesită activarea fibrelor A-delta și este independentă de inhibiția GABA-ergică și glicinerhică. Aceasta este diferită de antinocicepția din timpul stimulării senzoriale a fibrelor A-alfa/beta, care este de durată scurtă și implică interneuroni GABA-ergici. Astfel, prin TENS și (electro) acupunctură pot fi evocate două forme de analgezie spinală fundamental diferite.

1-Analgezia din timpul TENS cu intensitate mică pentru fibrele A-alfa/beta, ce determină parestezii dar nu durere, este cel mai bine explicată prin teoria mecanismului de poartă (Melzack, Wall, 1965)

2-Analgezia de lungă durată după TENS la o intensitate mai mare pentru fibrele A-delta, (ușor dureroasă), explicată printr-o LTP a forței sinaptice în fibrele A-delta și C (Sandkuhler, 2000).

Sensul plasticității sinaptice depinde critic de potențialul membranal post-sinaptic din timpul stimulării de condiționare. Depolarizarea favorizează inducția LTP în timp ce hiperpolarizarea favorizează inducția LTD în neuronii cornului dorsal spinal.

În plus, pe lângă sistemul inhibitor descendent, există și sisteme descendente care facilitează nocicepția și inducția hiperalgeziei (Urban, 1996). Balanța variabilă și necunoscută dintre activitatea sistemului inhibitor și a celui facilitator din timpul contra-stimulării terapeutice ar putea explica diferențele de reacție ale pacienților la protocol de stimulare identic (analgezie puternică, agravare inițială, ineficiență). Bazat pe acest mecanism sinaptic, Sandkuhler propune o nouă formă de TENS SECVENȚIALĂ.

Dr.

Daniela BANDRABUR

Medic

specialist A.T.I.

Spitalul

Universitar de Urgență București

**METABOLIȚII OXIDULUI NITRIC DIN LICHIDUL CEFALORAHIDIAN-
INDICI AI REMITERII SINDROMULUI DUREROS ÎN AFECȚIUNILE
DEGENERATIVE ALE COLOANEI LOMBARE**

INTRODUCERE :

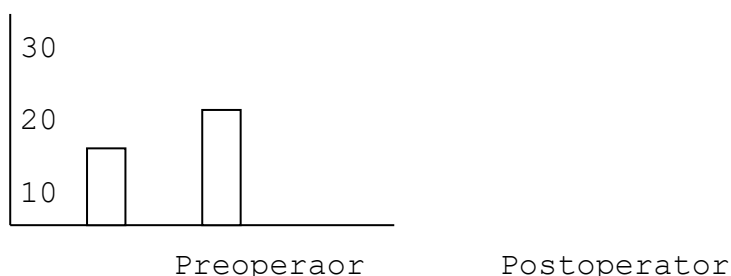
Oxidul nitric (NO) este un mediator al vasodilației, produs de NO-sintetaza (cu cele 3 forme ale sale: inductibilă NOSi, endotelială NOSe și neuronală NOSn, implicat în citotoxicitatea macrofagelor, în neurotransmisie, în inflamație, etc. Numeroase studii au demonstrat că NO este implicat în mecanismele durerii iar recent s-a găsit o relație între nivelul metaboliților NO în lichidul cefalorahidian (LCR) și apariția durerii radiculare la pacienții cu afecțiuni degenerative ale coloanei lombare, astfel încât nivelul metaboliților NO poate fi un factor de prognostic al remiterii sindromului dureros la pacienții operați pentru hernie de disc sau stenoză de canal lombar.

NO este un radical liber foarte instabil cu o durată de viață foarte scurtă (câteva secunde) ce este rapid oxidat în metaboliți săi-nitrit și nitrat. Nivelul acestor metaboliți în LCR la pacienții cu afecțiuni degenerative lombare este crescut, deoarece neuronii și fibrele nervoase ce transmit durerea din cornul dorsal al măduvei spinării au capacitatea de a produce sintetaza oxidului nitric neuronală (NOSn). Saito, 1994.

Mai mult, stimularea electrică a cornului posterior în zona în care trec fibrele nervoase nociceptive produce eliberarea de NO din substanța gelatinoasă, ce este complet inhibată de N-nitro-L-arginina, un blocant al nNOS.

Intervenția chirurgicală de decomprimare (foraminotomie sau laminotomie) poate reduce stimularea nociceptivă reducând astfel nivelul metaboliților oxidului nitric imediat postoperator. Totuși, nivelul acestor metaboliți în postoperator nu este cu mult mai mic decât înainte de operație, sugerând că prezența lor este menținută de intervenția chirurgicală în sine, intervenție ce are un potențial inflamator și nociceptiv.

NO (μM)



Afectarea integrității rădăcinilor nervoase prin hernia de disc duce la activarea unei cascade inflamatorii rezultând în activarea NO sintetazei inductibile (NOSi)-Kawakami, 1999, cu producerea de metaboliți ai NO. Deci apariția unui nivel crescut al metaboliților NO din LCR se datorează sintetazei inductibile a NO.

Relația dintre NO și mecanismele nociceptiei :

Studiul lui Kimura din 1999 a arătat că NO joacă un rol cheie în durerea cronică și hiperalgezia din hernia de disc lombară,

deoarece nivelul metabolitilor săi în LCR la pacienții cu dureri importante este mult mai mare decât la pacienții fără dureri.

Dacă amplitudinea afectării nervului este concordantă cu creșterea nivelului de NO în LCR, diminuarea durerii postoperatorii poate fi corelată cu reducerea nivelului de NO. Aceasta arată că oxidul nitric din LCR facilitează transmisia durerii în măduva spinării la pacienții cu afecțiuni degenerative lombare, iar blocanții NO sintetazei (NOS) pot atenua hiperalgezia la acești pacienți (Meller 1992, Kawakami 1999).

Relația dintre NO din LCR și atenuarea durerii la pacienții cu hernie de disc operați:

Dispariția durerii postoperator în hernia de disc este unul din obiectivele principale în cadrul tratamentului chirurgical al acestei afecțiuni. Schade (1999) a arătat că alterările morfologice (protruzia discală, compromiterea rădăcinii) sunt factori predictivi ai dispariției durerii postoperatorii la pacienții supuși intervenției chirurgicale de discectomie. Vucetic (1999) a arătat că alți factori predictivi sunt ruptura inelului fibros, absența altor afecțiuni coexistente și durata sciatalgiei sub 7 luni. Unii dintre acești factori se corelează cu nivelul NO; astfel nivelul metabolitilor NO din LCR la pacienții cu sciatică mai veche de 30 de zile este mult mai mare decât la cei cu durere instalată recent (Kimura 1999). Studii efectuate recent indică faptul că un nivel crescut al NO preoperator se corelează cu un prognostic prost în ceea ce privește atenuarea durerii postoperator (Kimura, Watanabe -2001).

Utilizarea clinică a blocanților NO sintetazei la pacienții cu hernie de disc

Dacă nivelul crescut al NO preoperator sugerează un prognostic nesatisfăcător în atenuarea durerii la pacienții operați pentru hernie de disc se impune tratamentul cu blocanți ai NO sintetazei. Kawakami (1999) a arătat că injectarea epidurală sau intratecală a NAME (Nitro-L-Arginine Metyl Ester), un inhibitor al NOSn, a redus hiperalgezia indusă prin ligatura sciaticului la animalele de laborator.

De asemenea, tratamentul cu un steroid cu acțiune anti-inflamatorie și de stabilizare a membranelor duce la o inhibiție puternică a expresiei NOS inductibile și o atenuare importantă a lombalgiei și sciatalgiei.

Deoarece la pacienții cu nivel crescut al metabolitilor NO preoperator, acest nivel se menține și după decompresia chirurgicală, este necesară reducerea cantității de NO prin aplicare de blocanți ai NO sintetazei în spațiul epidural sau în LCR, în ideea obținerii unor niveluri scăzute de NO postoperator pentru realizarea unei atenuări satisfăcătoare a hiperalgiei după decompresia chirurgicală.

CONCLUZII :

Nivelul NO preoperator la pacienții cu afecțiuni degenerative lombare și modificarea acestui nivel postoperator au fost corelate cu atenuarea durerii după decompresia chirurgicală, reprezentând factori predictivi ai acesteia.

Nivelul NO din LCR nu reprezintă doar un factor predictiv al atenuării durerii postoperator, dar implică și necesitatea folosirii de inhibitori ai NO sintetazei, ce reprezintă o metodă terapeutică nouă în tratamentul herniei de disc lombare.

Dr. Ioana GR{MESCU
Spitalul Universitar de Urgenta București

25-27 Aprilie 2002 București

Al V-lea Simpozion Național al A.R.S.D., cu participare internațională cu tema "Lombalgia-o abordare interdisciplinară"

Info: Dr. Elena COPACIU, Dr. Virgil DINCĂ, A.R.S.D., Spitalul universitar București, Spl. Independenței 169, Sector 5, București,

Fax: 01/212.67.09 sau 01/211.05.38,

E-mail: elenac@pcnet.ro, dincav11@cmb.ro

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: iaspdesk@junio.com

ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII (ARSD)

ADEZIUNE

Numele	Prenumele
.....Data nașterii
Loc	de
.....muncă
.....
.....Secția
Specialitatea	Funcția
.....
Activitate	Titluri științifice.....
.....
.....didactică
.....
.....

Activitate		științifică
.....	
Activitatea		privată
.....	
Lucrări	legate	de durere
.....	
Adresa/cod	loc	de
muncă.....		Te
1.....		
Adresa/cod		domiciliu
.....	
.....	Tel.....
.....	Data
.....		Semnătura
.....	

ADRESA PENTRU INFORMAȚII - CORESPONDENȚĂ:
ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII
C.P. 15-219
BUCUREȘTI

Telefon: 637.21.90, 637.22.20 int.197,215

Fax: 211.05.38
Cont bancar B.C.R. sector 3, București

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