

# FARMACOTERAPIA DURERII NEUROPATICE

## – ASPECTE ACTUALE

O. C. Mungiu\*, Irina-Maria Jaba\*, Georgeta Dunărea Ionescu\*

### REZUMAT

Lezarea structurilor nervoase determină un tip de durere cunoscută sub denumirea de *durere neuropatică*, care implică fenomene fiziopatologice atât periferice, cât și centrale. În prezent sunt disponibile numeroase posibilități terapeutice, incluzând medicația sistemică, procedee de recuperare fizică, asistență psihologică, procedee invazive (blocuri simpatiche, steroizi epidural), stimulare spinală, pompe intratecale de morfină și variate tehnici chirurgicale.

Cea mai mare parte a durerilor neuropatice răspund slab sau sunt refractare la analgezicele uzuale – antiinflamatorii nesteroidiene și opioide. Tratamentul lor se bazează, în principal, pe utilizarea altor clase farmacologice considerate “co-analgezice”, a căror activitate analgezică a fost pusă în evidență în mod fortuit - antidepresive, anticonvulsivante, anestezice locale cu administrare sistemică. Dar, din păcate, nu există până astăzi un consens privind strategia terapeutică a durerilor neuropatice.

**Cuvinte cheie:** durere neuropatică, co-analgezice, antidepresive, antiepileptice, anestezice locale sistemice.

### Farmacoterapia durerii neuropatice – aspecte actuale

Fenomenul algezic poate fi consecința unui proces inflamator sau a unor leziuni nervoase. Lezarea structurilor nervoase determină un tip de durere cunoscută sub denumirea de *durere neuropatică*, care implică fenomene fiziopatologice atât periferice, cât și centrale. Apare ca urmare a unor traumatisme, intervenții chirurgicale, în unele forme de cancer, în diabet, post-herpetic, etc.[13]

În managementul durerilor neuropatice, un aspect esențial este diagnosticul precoce și o abordare terapeutică agresivă. În prezent sunt disponibile numeroase posibilități terapeutice, incluzând medicația sistemică, procedee de recuperare fizică, asistență psihologică, procedee invazive (blocuri simpatiche, steroizi epidural), stimulare spinală, pompe intratecale de morfină și variate tehnici chirurgicale. Este necesar ca modalitățile diverse de tratament să fie asigurate de o echipă interdisciplinară.[13,18]

### Tratamentul farmacologic

Cea mai mare parte a durerilor neuropatice răspund slab sau sunt refractare la analgezicele uzuale – antiinflamatorii nesteroidiene și opioide. Tratamentul lor se bazează, în

### ABSTRACT

#### The pharmacotherapy of the neuropathic pain – updates

Neuropathic pain is determined by nervous lesions. This implies either peripheral and central pathophysiological phenomena. Numerous treatment modalities are available and include systemic medication, physical modalities, psychological modalities, invasive procedures (sympathetic blocks, epidural steroids), spinal cord stimulators, intrathecal morphine pump and various surgical techniques.

Most neuropathic pain respond poorly to NSAIDs and opioid analgesics. The mainstay of treatment are the co-analgesics – antidepressants, anticonvulsants, systemic local anesthetics.

**Key words:** neuropathic pain, co-analgesics, antidepressants, anticonvulsants, systemic local anesthetics.

principal, pe utilizarea altor clase farmacologice considerate “co-analgezice”, a căror activitate analgezică a fost pusă în evidență în mod fortuit - antidepresive, anticonvulsivante, anestezice locale cu administrare sistemică. Dar, din păcate, nu există până astăzi un consens privind strategia terapeutică a durerilor neuropatice.

Toate tratamentele cu acțiune sistemică trebuie inițiate cu doze progresive, individualizat, până la apariția eficacității sau a efectelor adverse (caz în care tratamentul se întrerupe).

### Antidepresivele

*Antidepresivele triciclice* se folosesc cu succes în tratamentul durerilor neuropatice de peste 25 de ani, dar cu toate acestea, mecanismele prin care interferează durerea sunt departe de a fi perfect elucidate. Ipoteza unei acțiuni centrale, mediată de inhibarea recaptării de monoamine (serotonină și/sau noradrenalină), cu potențarea controlului inhibitor descendent, este cel mai des avansată. De asemenea, alte mecanisme ce par a fi implicate sunt: inhibarea receptorilor adrenergici periferici ai mugurilor de creștere nervoasă; acțiunea asupra sistemului opioid endogen; efectul anti-histaminic-H1; blocarea receptorilor NMDA; efectul asupra metabolismului substanței P; blocarea canalelor de sodiu sau calciu.[18]

\*Prof. dr. Ostin C. Mungiu, Prep. drd Irina-Maria Jaba, dr. biol. Georgeta Dunărea Ionescu - Catedra de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, Facultatea de Medicină, UMF “Gr. T. Popa”, Iași

Antidepresivele triciclice (amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, noritriptilina, trimipramina) s-au dovedit eficiente în tratamentul neuropatiei dureroase diabetice, a nevralgiilor post-zosteriene, durerilor neuropatice neoplazice, durerilor asociate altor polineuropatii și a durerii centrale din accidentul vascular cerebral.

Posologia optimă a triciclicelor este adeseori dificil de stabilit, variind de la un subiect la altul. Doza analgezică medie utilizată în studiile clinice este de 75mg/zi, dar cu o gamă de doze foarte variabilă (*amitriptilina*: 25-150mg/zi, *imipramină*: 50-350mg/zi; *desipramină*: 12,5-250mg/zi). Efectul apare în 4-5 zile până la o săptămână, când sunt atinse dozele optime, dar termenul poate fi mai lung. Nu există date cu privire la durata optimă a tratamentului dar, în general, se recomandă menținerea dozelor stabile timp de mai multe luni după ameliorarea durerii, apoi reducerea progresivă a dozelor.[6]

Principalul factor care limitează utilizarea triciclicelor este apariția efectelor adverse, mai ales de tip anticolinergic. Uscarea gurii este de departe simptomul cel mai frecvent și ar fi, după unii autori, aproape indisociabil de efectul analgezic. Din cauza acestor efecte adverse la un anumit număr de pacienți nu se poate atinge doza eficientă. Moleculele mai selective prezintă, în general, o mai bună toleranță. Astfel, *nortriptilina*, metabolit noradrenergic al amitriptilinei, prezintă o eficacitate similară dar mai puține efecte sedative și hipotensiune ortostatică decât amitriptilina, motiv pentru care anumiți autori o recomandă.[17]

*Inhibitorii de recaptare a serotoninei (IRS)*, a căror eficacitate în tratamentul tulburărilor anxioase este similară în ansamblu cu cea a triciclicelor, prezintă în cazul durerilor neuropatice o eficacitate mai puțin constantă. În neuropatia dureroasă diabetică o eficacitate semnificativă s-a demonstrat pentru *paroxetină* (Deroxat®, Paxil®) și *citalopram* (Seropram®).[16] Recent, s-a lansat pe piață un inhibitor selectiv mixt al noradrenalinei și serotoninei, *venlafaxine* (Effexor®), în scopul tratamentului depresiei, care pare promițător și în tratamentul durerilor neuropatice.[11]

În ciuda eficacității lor în general modeste, inhibitorii de recaptare a serotoninei ar putea prezenta avantaje datorită riscului lor redus de efecte anticolinergice, fiind utili în primul rând la subiecții în vârstă.

## Antiepilepticele

*Antiepilepticele clasice* utilizate în tratamentul durerii neuropatice sunt reprezentate de *fenitoină*, *carbamazepină* și *valproat de sodiu*. Li se asociază cel mai adesea clonazepamul, benzodiazepină utilizată ca antiepileptic. Aceste molecule acționează, în general, prin blocarea canalelor de sodiu și stabilizarea membranelor.

Dozele terapeutice ale *carbamazepinei* se situează în jur de 600-800 mg/zi, uneori mai ridicate (1200-1600 mg/zi). Schema terapeutică obișnuită consistă într-o doză inițială de 100 mg/zi, urmată de o creștere de 100 mg la 2 sau 3 zile până la obținerea efectului terapeutic. Pentru *fenitoină*, dozele terapeutice se situează în jur de 300 mg/zi, creșterea dozelor fiind posibilă până la 500 mg/zi, în funcție de toleranță. Utilizarea anticonvulsivantelor este limitată de frecvența efectelor adverse, putând deseori conduce la oprirea tratamentului.[12]

*Clonazepamul* (util se pare în sindroamele dureroase asociate membrului fantomă) acționează probabil prin creșterea activității inhibitorii a GABA la nivelul SNC.

*Antiepilepticele de nouă generație* au apărut în ultimii ani pentru tratamentul crizelor epileptice refractare. Printre acestea, *gabapentin* (Neurontin®) și la un nivel mai scăzut, *lamotrigin* (Lamictal®) și *topiramate* (Epitomax®), sunt din ce în ce mai mult utilizate în tratamentul durerii neuropatice.

*Gabapentin* (introdus în 1993), analog ciclic al GABA, prezintă numeroase situsuri de activitate, mai ales la nivelul sistemului nervos central, dintre care unele sunt susceptibile de a justifica efectul său analgezic. Gabapentin se fixează pe o subunitate comună tuturor canalelor de calciu - subunitatea alfa-2-delta și de asemeni, conduce la creșterea concentrației extracelulare de GABA și eliberarea GABA din celulele gliale, fără a interacționa cu receptorii GABA. Este eficient în durerile paroxistice dar și asupra unor forme de alodinie. Recent s-a documentat eficacitatea sa în ceea ce privește durerile neuropatice post-herpetice, diabetice, neuropatia de deaferentare, neuropatia din SIDA.

Se recomandă începerea tratamentului în mod progresiv, cu doze de 300 sau 400 mg/zi și creșterea cantitativă și din punct de vedere a duratei tratamentului, pe paliere de o săptămână până la ameliorare sau până la apariția efectelor nedorite. Doza minimă eficientă pare a se situa în jurul a 1200 mg/zi.[14]

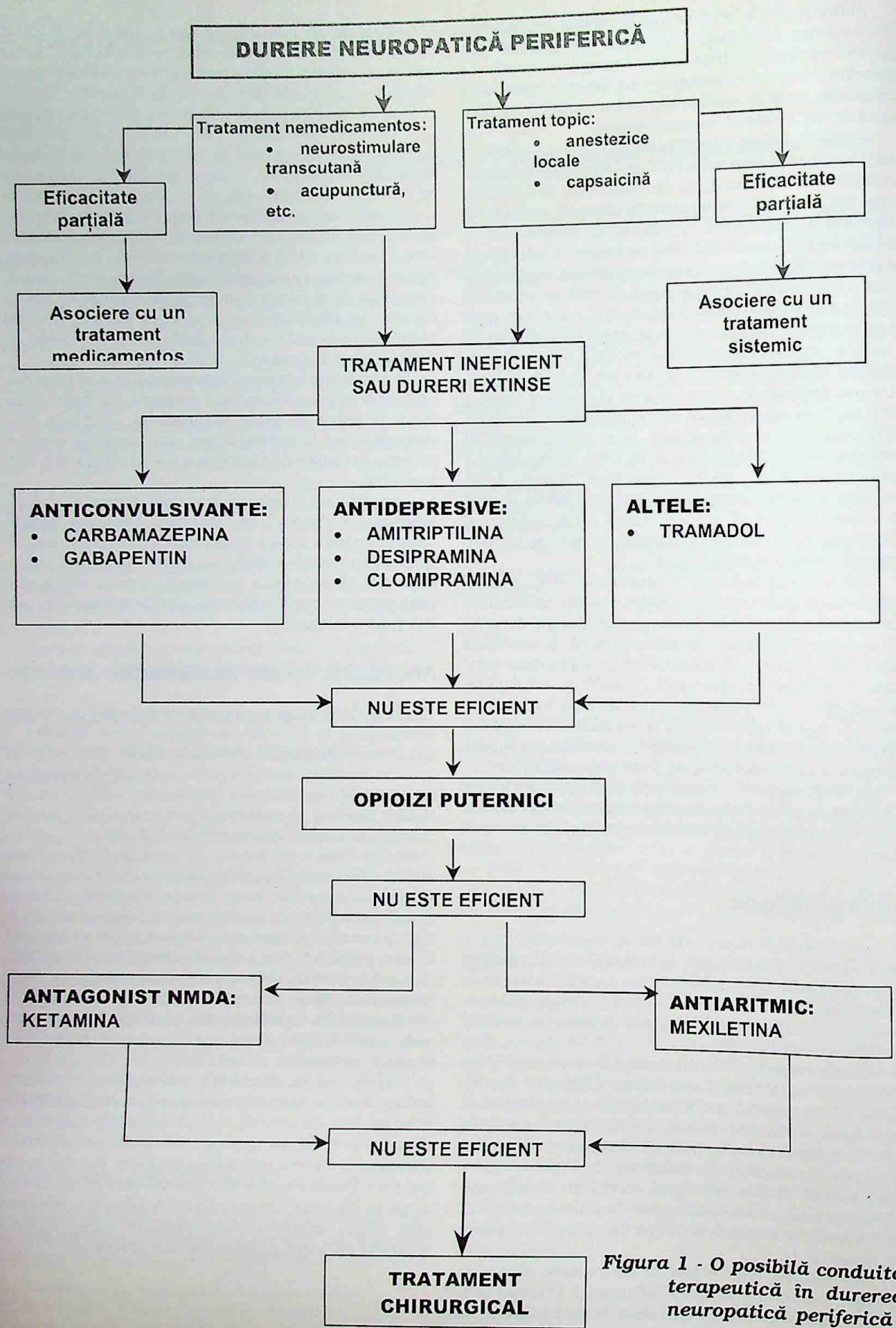
*Lamotriginul* blochează canalele sodice și reduce eliberarea de glutamat, iar topiramatul blochează canalele sodice și ar putea acționa asupra receptorilor AMPA (amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxalon) sau kainat. Amândouă par în egală măsură interesante în tratarea durerilor neuropatice periferice sau centrale, dar profilul lor de tolerabilitate este mai puțin favorabil.[14]

## Anestezice locale administrate sistemic

Anestezicele locale cu administrare sistemică cu rezultate semnificative în durerile neuropatice includ lidocaina și mexiletina. Mecanismele efectului analgezic al lidocainei în acest tip de durere sunt încă puțin cunoscute. Se presupune că acționează prin inhibarea descărcărilor ectopice datorită blocării canalelor de sodiu, sau, mai recent, că acționează central prin intermediul receptorilor NMDA.

Studii clinice controlate au confirmat eficacitatea semnificativă a *lidocainei* intravenoase asupra durerii spontane și alodinie mecanice, în neuropatia dureroasă diabetică, durerile post-zosteriene și alte leziuni nervoase periferice, în timp ce durerile neuropatice din neoplazii nu par a fi sensibile la acest tratament. Pare a fi mai puțin eficientă în durerile neuropatice centrale. Lidocaina nu poate fi administrată decât intravenos continuu, cu doze de la 1 la 5 mg/kg, timp de 30 - 60 de săptămâni. Cu toate acestea, administrarea sa repetată poate fi utilă la rari pacienți pentru care acest produs pare să aducă un beneficiu durabil.[2,3]

Ținând cont de dificultățile întâmpinate în utilizarea prelungită a lidocainei intravenoase, s-a preconizat folosirea unor analogi structurali, utilizați în mod obișnuit ca antiaritmice. Astfel, s-a raportat o eficacitate semnificativă a *mexiletinei* în durerile neuropatice periferice, mai ales în cele diabetice. Dozele analgezice se situează între 450 și 750 mg/zi, dar se impune o titrare individuală, existând posibilitatea unui raport terapeutic defavorabil, în sensul obținerii eficacității cu prețul apariției efectelor adverse.[5]



*Figura 1 - O posibilă conduită terapeutică în durerea neuropatică periferică*

## Opioizii

Eficacitatea opioizilor în durerile neuropatice a fost îndelungat controversată. Majoritatea autorilor consideră în prezent că *durerea neuropatică periferică* este ameliorată de opioizi, cu condiția utilizării unor doze suficiente, determinate de preferință prin intermediul unei titrări individuale. De fapt, dozele necesare obținerii unui efect analgezic în durerile neuropatice sunt mai ridicate decât cele utilizate de obicei pentru ameliorarea durerilor nociceptive. Eficacitatea opioizilor este considerată slabă sau neglijabilă în *durerile neuropatice centrale*. [1]

## Tramadolul

Tramadolul este o moleculă cu acțiune centrală, cu risc slab de toleranță, a cărei eficacitate analgezică este probabil legată de mecanisme opioide și neopioide de tip monoaminergic. S-a demonstrat o eficacitate semnificativă a tramadolului (200 până la 400 mg/zi) în alodinie, însă unii pacienți au prezentat efecte adverse (oboseală, vertij, uscarea gurii, constipație, grețuri și tulburări micționale).

## Antagoniștii receptorilor NMDA

Având în vedere rolul lor esențial în dezvoltarea fenomenelor de sensibilizare centrală secundară unor leziuni nervoase, antagoniștii receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat) au fost propuși în tratamentul durerilor neuropatice.

*Ketamina*, anestezic cu proprietăți de antagonist al receptorilor NMDA, se leagă necompetitiv de situsul fenciclidină al receptorului NMDA. Câteva studii dublu orb au raportat o eficacitate semnificativă a ketaminei intravenoase asupra durerii spontane, alodinie mecanice și fenomenelor de amplificare persistentă ("wind up"=fenomen de "întețire"), induse de leziuni nervoase periferice și centrale. Cu toate acestea, utilizarea ketaminei este limitată de efectele adverse numeroase (reacții psihomimetice, tulburări comportamentale, tulburări de memorie și învățare și modificări morfopatologice în neuronii cortexului cingulat). [9]

Alți trei antagoniști necompetitivi de slabă afinitate ai receptorilor NMDA au fost studiați în durerile neuropatice: dextrometorphan (antitusiv), amantadina (antiviral și antiparkinsonian) și memantina. *Dextrometorphanul* oral este ineficace în doze mici, iar la doze mari (400mg/zi), care s-au dovedit eficiente în neuropatia dureroasă diabetică, sunt frecvente efecte adverse inacceptabile. A fost raportată o eficacitate semnificativă a *amantadinei* intravenoase în neuropatia dureroasă neoplazică, *memantina* fiind eficace în nevralgia post-zosteriană.

## Blocanții de canale de calciu

Activarea receptorilor NMDA determină intrarea ionilor de calciu în celulă și fenomene de amplificare persistentă, care pot fi blocate nu doar de antagoniștii de NMDA, ci și cu blocanți de canale de calciu, care împiedică intrarea calciului în celulă. *Verapamilul* administrat concomitent cu Bupivacaina pe cale epidurală scade cantitatea de analgezice auto-administrate în postoperator, comparativ cu administrarea de Bupivacaină singură.

## Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ

Medicamentele din această grupă eficiente în durerea neuropatică includ  $\alpha_2$  agoniști (clonidina) și  $\alpha_1$  antagoniști (prazosin, terazosin). S-a utilizat *clonidina* sistemic în nevralgia post-zosteriană și s-a raportat o eficacitate semnificativă, deși modestă. Datorită efectelor nedorite ale clonidinei sistemice (somniaț, vertij), s-au propus alte căi de administrare. Astfel, clonidina epidurală este utilă în durerea neuropatică neoplazică. [4]

## Molecule GABA-ergice

*Baclofenul*, agonist al receptorilor GABA<sub>B</sub>, are eficacitate semnificativă în nevralgia de trigemen. Studii recente au sugerat eficacitatea sa pe cale intratecală în durerile generate de leziuni medulare. [10]

Alte molecule anestezice care prezintă proprietăți GABA-ergice, cum ar fi propofolul (Diprivan®) și amitalul de sodiu, administrate în doze infra-anestezice, au făcut proba unei anumite eficacități în durerile neuropatice. [15]

## L-dopa

Eficacitatea *L-dopa* a fost recent demonstrată la pacienți cu neuropatie dureroasă diabetică. Acest tratament ar putea acționa inhibând influxurile nociceptive la nivel medular, sau influențând sistemele de control dopaminergic al durerii. [8]

## Alte tratamente farmacologice

*Corticosteroizii* în administrare epidurală au proprietăți de ameliorare a durerii de lungă durată, probabil prin inhibarea fosfolipazei A2 și stabilizarea membranei neuronale.

*Capsaicina*, amidă extrasă din paprica, este o neurotoxină care prezintă proprietăți analgezice. Se pare că induce depleția substanței P. Practic, capsaicina induce degenerarea celulară neurotoxică a aferențelor primare nociceptive. Prezintă eficacitate semnificativă în neuropatia dureroasă diabetică, nevralgia post-zosteriană și durerea neuropatică neoplazică. Se folosește sub formă de cremă (Zostrix®, Capsic® crème) în administrare topică, ca tratament adjuvant după eșecul celorlalte încercări terapeutice. [7]

## Concluzii

*Abordarea clasică* în tratamentul durerii neuropatice constă în evaluarea eficacității globale a unui tratament pe baza clasificării etiologice a acestor dureri (nevralgie post-zosteriană, neuropatia dureroasă diabetică, etc.). Însă, în afara durerii spontane, aceste sindroame dureroase presupun și dureri cu caracter evocat (alodinie, hiperalgezie), susceptibile să răspundă într-un mod variabil la tratament, de aceea se justifică o *abordare simptomatică* a tratamentului. De asemenea, trebuie avut în vedere contextul mai general, care include tratamentul consecințelor psiho-afective ale durerii (depresie, anxietate), al unui eventual handicap fizic și considerarea consecințelor socio-profesionale ale durerii – *abordarea psihopatologică*. [18]

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Attal N, Guirimand F, Dupuy M, Effects of intravenous morphine on central pain: a double blind randomised placebo controlled study, European Federation of the IASP Chapters, Nice, September 2000
2. Attal N, Gaude V, Dupuy M, Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind placebocontrolled psycho-physical study, *Neurology* 2000, 54:564-574
3. Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E, A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia, *J Pain Symptom Manage*, 1999, 17:429-434
4. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage enriched enrolment design, *Pain* 1995, 60:267-274
5. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury, *Anesthesiology*, 1992, 76:513-517
6. Eija K, Tiina T, Pertti NJ, Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain treatment of breast cancer, *Pain* 1996, 64:293-302
7. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients, *J. Clin. Oncol*, 1997, 15:2974-2980
8. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy, *Pain* 1998, 75:257-259
9. Haines DR, Gaines SP, Randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain, *Pain* 1999, 83:283-287
10. Herman RM, Luzunski SC, Ippolito R, Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study, *Clin J Pain*, 1992, 8:338-345
11. Kaminski-Price C, Rey J, Bowen S, Venlafaxine use in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain, Abstract 214, 9<sup>th</sup> World Congress on Pain 1999, p. 66
12. McQuay HJ, Carrol D, Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review, *British Med J*, 1995, 311:1047-1052
13. Mungiu Ostin C., *Algeziologie specială*, Ed. Polirom, Iași, 2000
14. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Randomised double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain, *Arch Inter Med*, 1999, 139:1931-1937
15. Sindrup SH, Jensen TS, Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action, *Pain* 1999, 81:389-400
16. Vestegaard K, Andersen G, Jensen TS, Treatment of central post-stroke pain with a selective serotonin reuptake inhibitor, *Eur J Neurol*, 1996, 3 (suppl 5):169
17. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomised Trial, *Neurology*, 1998, 51:1166-1171
18. \*\*\* , *Les douleurs neuropathiques*, Institut UPSA de la Douleur, 2000