

# MEDICAȚIA ANALGEZICĂ ADJUVANTĂ ÎN TRATAMENTUL DURERII CRONICE

*Delia Cintează\**, *Maria Cristina Constantinescu\*\**, *Daniela Poenaru\*\*\**

## REZUMAT

Orice durere cu o durată mai mare de 3 luni este considerată durere cronică. Ea poate fi asociată unei patologii subiacente (poliartrită reumatoidă, artroze, cancer, fibromialgie, sindrom miofascial, distrofia simpatică reflexă, sindromul membrului fantomă). Adesea însă durerea persistă și după ce stimulul nociceptiv a fost înlăturat. În acest caz senzația dureroasă se bazează pe o interacțiune dintre factorii fizici, psihologici și sociali.

Tratamentul durerii cronice necesită adesea utilizarea unor analgezice adjuvante care determină sau potențează analgezia prin mecanisme diferite de ale analgezicelor clasice, antiinflamatoarelor nesteroidiene sau analgezicelor narcotice. Cele mai utilizate clase de medicamente cu efect analgezic adjuvant sunt antidepresivele triciclice, anticonvulsivantele, miorelaxantele și antispasticele. O indicație specială o au mexiletinul și capsaicina.

**Cuvinte cheie:** durerea cronică, tratament analgezic adjuvant.

## ABSTRACT

### Analgesic adjuvants in chronic pain syndrome

The pain lasting longer than three months has to be designated as chronic pain syndrome. Sometimes there is an underlying pathology, like rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, myofascial syndrome, phantom limb syndrome, reflex sympathetic dystrophy, cancer. But there are a lot of cases with long lasting pain even after the nociceptiv stimulus was removed. Management of chronic pain includes some adjuvant medication groups like tricyclic antidepressants, anticonvulsivants, miorelaxants and antispastics. Their mechanism of action in pain treatment is different from the one of classic analgesics, non-steroidals antiinflammatories or narcotic analgesics.

**Key words:** Chronic pain syndrome, analgesic adjuvants.

Asociația Internațională de Studiu a Durerii definește în 1979 durerea ca fiind "o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, determinată de o leziune tisulară reală sau potențială". Durerea nu reflectă simplist intensitatea injuriei fizice, ci este mult influențată de caracteristicile psihologice, motivaționale, comportamentale și de experiența dureroasă a subiectului. Ea exprimă o suferință celulară ce implică modificarea homeostaziei celulare lezate, precum și a celor învecinate, cu eliberarea consecutivă de substanțe "de alarmă", modificarea mesajelor aferente din periferie și declanșarea reacției "de alarmă".

Ca simptom, durerea cuprinde atât *senzația dureroasă*, cât și *reacția la durere*. *Senzația dureroasă*, specifică, este independentă de alte forme de sensibilitate, având receptori proprii și căi proprii de transmitere; permite caracterizarea durerii din punct de vedere al localizării, iradierii, caracteristicilor de timp, factorilor agravatori sau de ameliorare, fenomenelor insoțitoare. *Reacția la durere* este locală: vasodilatație, edem local și de vecinătate sau/și generală, cuprinzând un răspuns fiziologic (reflex), unul psihologic (afectiv) și un răspuns comportamental (somatomotor). Intensitatea ei depinde de factori senzoriali, motivaționali, cognitivi, psihologici. Există un răspuns **imediat** involuntar, determinat de un reflex segmentar sau suprasedgmentar, care are drept scop restabilirea homeostaziei celulare. Acesta se realizează prin contracții ale musculaturii scheletice, reacții glandulare, reacții vasomotorii, activarea glandelor sudoripare, accelerarea pulsului și respirației.

Răspunsul secundar, **tardiv** este un răspuns conștient, bazat pe experiența emoțională a durerii și constă în reacții afective, modificări ale posturii, gesturi, grimase, adică modificări comportamentale.

**Durerea acută** este un simptom determinat de un stimul nociceptiv (cu potențial lezional la nivel celular sau tisular), care este recepționat de un nociceptor. De regulă este bine localizată, poate iradia, este intensivă, având caracter ascuțit, persistă pe durata suferinței subiacente, scăzând în intensitate odată cu scăderea intensității stimulului. Este autolimitativă, stimulul nociceptiv declanșând odată cu răspunsul la durere, și controlul inhibitor descendent de la nivelul cortexului. Determină anxietate care, la rândul ei, duce la amplificarea senzației dureroase. Practic orice persoană a avut măcar o dată o suferință care i-a cauzat durere acută.

Odată cu vindecarea bolii subiacente, dispar și durerea și anxietatea. Tratamentul eficient al durerii acute presupune stabilirea exactă a cauzei, vindecarea rapidă a bolii subiacente sau măcar înlocuirea sursei de nocicepție, administrarea de analgezice în doze și cu ritmicitate eficiente.

Subdozarea medicamentoasă duce la persistența senzației dureroase, cu apariția comportamentului la durere, care constă din: verbalizare intensă ("văicăreală"), dependență de medicație, incapacitate de muncă, tendință la inactivitate, la imobilizare și tendință la autoadministrare de analgezice; următorul pas îl reprezintă cronicizarea: durerea acută devine durere cronică, iar anxietatea se transformă în depresie.

\*Delia Cintează - medic primar, șef de lucrări, UMF Carol Davila, Catedra de Recuperare Medicală

\*\*Dr. Maria Cristina Constantinescu - asistent universitar, UMF Carol Davila - Catedra de Farmacologie

\*\*\*Dr. Daniela Poenaru - medic specialist, asistent universitar, UMF Carol Davila - Catedra de Recuperare Medicală.

**Durerea cronică** este un sindrom, nu doar un simptom în cadrul unei boli; orice durere care persistă peste 3 luni este considerată durere cronică și trebuie tratată corespunzător. Factorii etiologici sunt reprezentați de: persistența stimulului nociceptiv (ex.: tumori maligne, artroze etc.) factori sociali (pierderea locului de muncă, divorț etc.) factori psihici. Astfel, se pot contura două categorii:

1. durerea cronică asociată unei patologii subiacente persistente (necesită și tratamentul eficient al bolii de fond). Cele mai frecvente exemple sunt: artropatiile degenerative, lombalgia discală, vertebrogenă sau musculoligamentară ("low back pain"), cancerul, migrenele, sindromul miofascial, fibromialgia, durerea din membrul-fantomă, distrofia reflexă simpatică. În diversele chestionare, pacienții au identificat extremitatea cefalică și membrele inferioare ca fiind localizările cele mai frecvente pentru durerea acută și regiunea lombară drept localizarea cea mai frecventă pentru durerea cronică (75% din populația țărilor intens industrializate).

2. durerea cronică ce persistă și după ce evoluția bolii cauzatoare s-a terminat și stimulul nociceptiv a fost înlăturat. Are la bază o interacțiune de factori fizici, psihologici și sociali, în care acuzele dureroase reprezintă, pentru pacient, manifestarea cea mai acceptabilă.

De obicei este prost localizată, are caracter de arsură sau apăsare, nu asociază semne vegetative, iar pacientul este deprimat, extenuat.

Durerea cronică are următoarele componente:

- **fizică:** senzația fizică de durere
- **afectivă:** reprezentată de depresie fie primară, fie secundară sindromului dureros persistent și care este prezentă la cel puțin 70% dintre pacienții cu durere cronică. Prezența depresiei determină inactivitate, cu imobilizare prelungită, care afectează funcțiile aparatelor cardiovascular și musculoscheletal; aceasta duce la durere, cu închiderea unui cerc vicios și la apariția unor disfuncții locomotorii marcate.
- **motivatională:** cuprinde aspecte profesionale, economice, sociale. Subiectul poate avea avantaje în aceste domenii prin faptul că este suferind; se explică astfel, măcar parțial, comportamentul la durere și persistența durerii.
- **cognitivă:** implică modificarea gândirii pacientului, a sistemului său de valori și a imaginii despre sine. Determină modificarea complianței la tratament și la exercițiile terapeutice pentru reantrenarea la efort.

Sindromul durerii cronice este caracterizat printr-o schemă comportamentală consolidată și reîntărită de numeroși factori:

- **socioeconomici:** compensațiile bănești pe care individul suferind le poate câștiga și care accentuează comportamentul de boală și descurajează participarea la un program de recuperare și reîntoarcerea la muncă; datele din literatura de specialitate confirmă exacerbarea durerii și scăderea eficienței tratamentului la pacienții cu durere cronică ce primesc compensații materiale;
- **medicali:** întârzierea sau absența unui diagnostic corespunzător datorită lipsei de informație sau experiență medicală în domeniu, tratament

inadecvat sau insuficient, limitarea activității fizice fără a cunoaște rezultatele negative pe termen lung ale acestei limitări.

- **sociofamiliali:** modificarea atitudinii și comportamentului familiei și anturajului față de individul suferind și ascendența psihică pe care acesta o câștigă.

Sindromul durerii cronice a fost acceptat ca problemă majoră de sănătate doar în ultimii 25 de ani. Motivul pentru care doar unii dintre pacienții cu durere acută dezvoltă acest sindrom nu este cunoscut. Obiectivul principal al tratamentului îl reprezintă înlăturarea durerii, ameliorarea capacităților funcționale ale pacientului și, implicit, creșterea calității vieții acestuia. O schemă terapeutică eficientă necesită colaborarea unei echipe multidisciplinare, pe de o parte pentru a diagnostica eventualul substrat patologic generator de durere, pe de altă parte pentru a aborda toate fațetele medicale, psihologice, sociale etc ale acestui sindrom.

Tratamentul durerii cronice cuprinde terapia farmacologică și metode ale medicinei fizice și de recuperare (termoterapie, electroterapie de joasă și medie frecvență, laser de joasă putere, exerciții terapeutice, psihoterapie, biofeedback, modificarea comportamentului cognitiv, metode de relaxare etc.), la indicația și sub supravegherea medicului specialist, ținând cont de eventualele contraindicații.

Tratamentul farmacologic va cuprinde, pe lângă terapia bolii subiacente acolo unde este cazul (poliartrită reumatoidă, artroze, cancer, distrofia simpatică reflexă etc.), analgezice antiinflamatorii nesteroidiene, analgezice narcotice (contraindicate în terapia durerii cronice fără substrat organic) și **analgezice adjuvante**. Acestea determină sau potențează analgezia prin mecanisme care nu sunt mediate direct de sistemul receptor opioid. Cuprind o largă varietate de compuși, adesea fără efect analgezic dovedit, a căror utilizare se bazează mai ales pe testări clinice sau medicamentoase limitate sau pe date anecdotice. În această categorie sunt incluse antidepresive triciclice, anticonvulsivante, benzodiazepine, miorelaxante, capsaicina, mexiletin, antispastice, etc.

1. **Antidepresivele triciclice** sunt larg folosite în sindromul durerii cronice, având o indicație specială în durerea neurogenă și în fibromialgie. Ele acționează la nivelul depresiei însoțitoare, dar au, în proporție de 50 - 60 și un efect direct analgezic la care se adaugă ameliorarea netă a calității somnului. *Mecanismul de acțiune* se bazează pe inhibarea recaptării norepinefrinei și serotoninei la nivel presinaptic; crește astfel pragul la durere. Doza analgezică este de obicei mai mică decât cea antidepresivă. Cele mai utilizate sunt **amitriptilina**, **nortriptilina**, care este un metabolit activ al amitriptilinei, cu efecte secundare mai reduse și care acționează la doze mai mici, **imipramina** și **doxepin**.

Se mai folosește **trazodone** (Desyrel), un agent antidepresiv diferit de alte antidepresive cunoscute, util mai ales la pacienții care nu tolerează efectele secundare anticolinergice ale antidepresivelor triciclice; mecanismul de acțiune, incomplet cunoscut, constă în inhibarea selectivă a captării serotoninei.

*Efectele secundare* sunt:

- efecte anticolinergice: uscăciunea gurii, încețoșarea privirii, tahicardie, constipație, etc. mai rar dezorientare și confuzie;

- efecte antihistaminice: sedare;
- efecte chinidin-like: prelungirea timpului de conducere atrio-ventricular;
- mai rar leucopenie, creșterea apetitului pentru carbohidrați, cu creștere în greutate după tratament prelungit;
- priapism pentru trazodone, care are efecte anticolinergice mai puțin evidente.

În ceea ce privește posibilele *interacțiuni medicamentoase* se impune:

- precauție în administrarea antidepresivelor triciclice la pacienții la care se folosesc alte anticolinergice, neuroleptice, deprimante ale sistemului nervos central, soluții anestezice locale care conțin epinefrină, cimetidină (crește semnificativ concentrația antidepresivelor prin diminuarea metabolizării hepatice);
- interdicție de administrare în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază sau mai devreme de două săptămâni de la întreruperea acestora - există pericolul apariției de crize de hipertermie cu convulsii și deces;
- atenție la administrarea trazodone care crește nivelul seric al digoxinei și fenitoinii și modifică timpul de protrombină la pacienții tratați cu warfarină.

*Dozele* de antidepresive utilizate în durerea cronică sunt:

amitriptilina între 10 - 100 mg/seară și 150 - 300 mg/zi, nortriptilina între 10 - 30 mg/seară și 50 - 150 mg/zi, trazodone între 50 - 150 mg/seară și 400 - 600 mg/zi. Se începe cu doza cea mai mică, în priză unică seara și se crește treptat până se obține efectul dorit.

**2. Anticonvulsivantele** cum ar fi carbamazepina, fenitoina, gabapentinul, acidul valproic, sunt indicate mai ales în tratamentul sindroamelor dureroase ce afectează sistemul nervos central: nevralgia de trigemen, nevralgia postherpetică, cauzalgia, sindromul membrului fantomă. *Mecanismul de acțiune*, incomplet cunoscut, pare să se bazeze, pentru fenitoină și carbamazepină, pe un efect de creștere a stabilității membranelor excitabile, cu scăderea activității neuronilor aferenți de ordinul al doilea. Acidul valproic acționează prin creșterea inhibiției acidului gama amino butiric (GABA) pre- și postsinaptic; s-a demonstrat a fi eficient în tratamentul nevralgiilor și neuropatiilor.

**Carbamazepina** are și un efect central asemănător amitriptilinei, de inhibare a recaptării serotoninei. Dintre *efectele secundare* cele mai importante sunt: depresia medulară, toxicitatea renală și hepatică; administrarea mai îndelungată necesită monitorizarea numărului de leucocite, a ureei, creatininei și enzimelor hepatice. *Doza* utilă variază între 100 mg x 2/zi și 400 mg x 3/zi.

Carbamazepina prezintă numeroase *interacțiuni medicamentoase* sistematizate în tabelul nr. 1.

Tabelul 1

## Interacțiunile medicamentoase ale carbamazepinei

	Scăderea nivelului seric	Creșterea nivelului seric
Medicamente al căror nivel seric este influențat de carbamazepină	Paracetamol, clonazepam, dicumarol, doxiciclina, haloperidol, contraceptive orale, fenitoin, teofilină, tramadol, valproat, warfarină	Fenitoin, primidona, clomipramina
Medicamente care afectează nivelul seric al carbamazepinei	Cisplatin, doxorubicin, fenobarbital, fenitoin, rifampicina	Blocanți de calciu, cimetidina, eritromicina, claritromicina, izoniazida, loratadina, propoxifenul

\* adaptat după J.A. DeLisa: Rehabilitation Medicine-principles and practice, Lippincott-Raven Publishers, 1998.

Antidepresivele triciclice și carbamazepina sunt primele indicate ca adjuvante în tratamentul durerii cronice.

**Fenitoina** este utilizată ca analgezic adjuvant doar dacă celelalte posibilități au fost epuizate, datorită mării ei *toxicități* ce apare la niveluri plasmatiche mici, de 20 - 40 μg/ml: ataxie (determină mari dificultăți pentru transferuri, ambulație etc.), sedare, afectare primitivă a fibrelor senzitive periferice. Se mai descriu osteomalacie și hipocalcemie (interferă cu metabolismul vitaminei D), anemie megaloblastică (scade nivelul fosfaților din ser), hirsutism, hiperplazie gingivală, discrazii sanguine. *Mecanismul de acțiune* se bazează pe inhibarea intrării sodiului în celula nervoasă.

Se administrează în *doze* de 100 mg de 3 - 4 ori/zi (se menționează necesitatea determinării nivelului plasmatic).

**Gabapentin**, adjuvant antiepileptic, este indicat în tratamentul durerii cronice neurogene, în special în radiculopatii (după epuizarea altor variante) și în distrofia simpatică reflexă. Este un inhibitor de receptori de acid gama amino butiric (GABA), care modifică concentrația de aminoacizi cerebrali. *Efectele secundare*: somnolență, depresie a sistemului nervos central, amețeli, ataxie sunt trecătoare de obicei, dar impun oprirea tratamentului dacă persistă; mai pot să apară leucopenie și trombocitopenie la administrare

prelungită. Nu se cunosc *interacțiuni medicamentoase*.

Administrarea începe cu 300 mg seara în doză unică; se crește treptat până la obținerea rezultatului așteptat (900 - 1800 - 3600 mg/zi în trei doze).

**3. Benzodiazepinele și barbituricele** sunt două clase de medicamente care nu au o indicație netă în tratamentul durerii cronice, deși benzodiazepinele au proprietăți miorelaxante; pot fi utilizate pentru un timp scurt (sub o lună). Folosirea lor pe termen lung determină dependență fizică și psihică și interferă cu funcțiile motorii și cognitive. În plus, ele interacționează cu sistemul serotoninergic, scăzând toleranța la durere, crescând percepția durerii, determinând depresie și modificând somnul.

**Clonazepam** este o benzodiazepină (utilizată ca anticonvulsivant) cu indicație specială ca analgezic adjuvant în nevralgia de trigemen (când toate celelalte variante au eșuat), în durerile provocate de mioclonii și în "sindromul picioarelor neliniștite" (legs restless syndrome). *Efectele secundare* pot fi importante: dependență cu tendința la automedicație, ataxie, tulburări de personalitate; oprirea bruscă determină convulsii.

Se administrează 0,5 mg/seară; la nevoie se crește până la 2 mg x 3/zi.

**4. Miorelaxantele** sunt medicamente care fac parte

din diferite clase farmacologice și care sunt folosite pe termen scurt în afecțiunile musculoscheletale foarte dureroase. Scad excitabilitatea musculară, scăzând deci durerea cauzată de tonusul muscular crescut. Marea lor majoritate determină concomitent sedare. Nu scad forța musculară în mod semnificativ. Mecanismul de acțiune este diferit în funcție de clasa medicamentoasă căreia îi aparțin. Au însă în comun faptul că acționează la un anumit nivel pe parcursul următoarei

înălțării de evenimente: durere la nivel muscular sau de vecinătate - contracție musculară susținută ca răspuns la durere - hipoxie musculară și acumulare de lactat care exacerbează durerea și, mai departe, contracția musculară. Ele întrerup acest cerc vicios.

Cele mai utilizate miorelaxante sunt sistematizate în tabelul nr. 2.

Tabelul 2

**Miorelaxante utilizate ca adjuvante analgezice**  
(adaptat după J.A. DeLisa: *Rehabilitation Medicine-principles and practice*, Lippincott-Raven Publishers, 1998).

	Analog structural	Doză	Alte proprietăți/efecte secundare
CARISOPRODOL	Meprobamat	350 mg x 2/zi (sau seara în doză unică)	Sedare Discrazie sanguină (rar) Contraindicat în porfirie
CLORZOXAZON	-	250 - 500 mg x 3-4/zi	Inhibă arcuri reflexe multisinaptice la nivel subcortical Iritație gastrointestinală Hepatotoxicitate (rar)
CICLOBENZAPRINE	Antidepresiv triciclic	10 - 20 mg x 3/zi	Sedare Efecte anticolinergice
DIAZEPAM	Benzodiazepină	10 mg x 3 - 4/zi	Folosit și ca antispastic Sedare
METAXALON	-	800 mg x 3-4/zi	Excitare paradoxală a SNC Anemie hemolitică Toxicitate hepatică
METOCARBAMOL	-	1000 mg x 4/zi	Sedare
ORFENADRIN	Antihistaminie	100 mg x 2/zi	Efecte anticolinergice

5. **Capsaicina** (Zostrix) este un extract de Solanacee, care se utilizează numai în preparate locale externe, având indicații în poliartrita reumatoidă, artroze, nevralgia postherpetică, neuropatia diabetică. Efectul analgetic local se explică prin depleția de substanță P (neuropeptid endogen implicat în recepția și transmisia impulsului nervos nociceptiv) și împiedicarea reacumulării sale. Unguentele folosite au concentrația de 0,025%, respectiv 0,075. La concentrații mai mari poate să apară senzația de arsură locală.

6. **Mexiletin** (Mexitil), analog de lidocaină, este util ca analgezic adjuvant în neuropatia senzitivă alcoolică și diabetică, în sindromul membrului fantomă la amputați, sindromul dureros talamic, scleroza multiplă complicată cu disestezi dureroase, în paramiotonia congenitală și în miotonia Thomsen-Becker. Ca efecte secundare sunt citate cele **gastrointestinale**: greață, anorexie, iritație gastrică și cele **neurologice**: vertij, tulburări de vedere, tremor, tulburări de coordonare; la pacienții cu cord normal nu apar efectele cardiace. La cei cu bloc atrioventricular se contraindică administrarea. Ca interacțiuni medicamentoase se citează creșterea nivelului plasmatic al cafeinei, teofilinei cu până la 50%. Fenitoina și rifampicina cresc metabolizarea hepatică a mexiletinului.

Doza de administrare este de 300 - 400 mg/zi în două prize.

7. **Antispasticele musculaturii striate**, cum este

**baclofenul** acționează prin inhibarea acidului gama aminobutiric.

8. **Alte analgezice adjuvante** sunt utilizate mai rar: butirofenone (haloperidol - utilizare episodică, fără suport științific; ar fi util în durerea neuropatică de deaferentare), amfetamine, steroizi (corticosteroidii interferă cu creșterea sensibilității nociceptorilor de către prostaglandine), antagoniști de serotonină, beta-blocante, antihistaminice (ultimele trei calse acționează antagonic cu transmitorii care activează nociceptorii; sunt mult folosite în tratamentul migrenelor), litiu, blocantele de calciu etc.

#### BIBLIOGRAFIE

1. DeLisa JA, Gans B.: *Rehabilitation Medicine - principles and practice*, 3rd edition, Lippincott, Raven, Philadelphia, 1998
2. Isselbacher K., Braunwald E.: *Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, Inc. 1994
3. Kelley W.N., Harris ED.: *Textbook of Rheumatology*, 4th, ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997
4. Sandu L.: *Cum tratăm durerea*, Ed. Teora, București 1996
5. Stroescu V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. a VI-a, Editura Medicală, București, 1998