

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΜΟΡΦΙΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ
ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ ΣΕ ΖΩΙΚΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΟΝΟΥ ΜΕ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΡΜΑΙΝΟΜΕΝΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

ΥΠΟ

ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙΣΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΩΝ ΑΠΟΝΟΜΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, η οποία υλοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννινών, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που συνέλαβαν στη διεκπεραίωσή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Ομότιμο καθηγητή Δρ. Μαρσέλο Μάριο, για την εμπιστοσύνη και τη βοήθεια που μου έδειξε, δίνοντας μου την ευκαιρία να εργαστώ σε αυτό το πειραματικό πρωτόκολλο και να αποκτήσω γνώσεις, σχετικά με τα ζώα πειραματισμού.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την κ. Τσουμάνη Όλγα, τεχνολόγο ζώων εργαστηρίου, τον άνθρωπο που με στήριξε από την πρώτη στιγμή και στάθηκε δίπλα μου μέχρι το τέλος, με ανεξάντλητη υπομονή και προθυμία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στη Μίχα Γεωργία, για τη συμπαράσταση. Επίσης στην οικογένεια μου για την αγάπη τους και την στήριξη που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια.

Αυτήν τη διπλωματική εργασία την αφιερώνω στο σύζυγό μου,

Νίκο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ Σελ. 1

-ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ Σελ. 2-4

-ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ Σελ. 5-6

-ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σελ.7-8

-ΕΙΣΑΓΩΓΗ Σελ. 9-10

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ-ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Σελ. 10-61

-1.ΠΟΝΟΣ Σελ. 10

1.1 Ορισμός Σελ. 10-11

1.2 Αιτίες και ταξινόμηση του πόνου Σελ.11

1.2.1 Οξύς προσαρμοστικός πόνος Σελ. 11-12

1.2.2.Χρόνιος πόνος Σελ. 12-17

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία Σελ. 17-18

-2.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ Σελ. 19-37

2.1 Ανατομία του πόνου Σελ. 19-27

2.2 Αλγαισθησία Σελ. 27-28

2.2.Α Μετατροπή Σελ. 28

2.2.Β Μεταβίβαση Σελ. 28

2.2.Γ Τροποποίηση Σελ. 30-37

2.2.Δ Αντίληψη Σελ. 37

-3.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ Σελ. 37-43

3.1 Κλινική εκτίμηση του πόνου Σελ. 37

3.2 Θεραπευτικές επιλογές Σελ. 38

3.2 Α. Οπιοειδή Σελ. 39-41

3.2.Β. Οπιοειδικοί υποδοχείς Σελ. 41

3.2.Γ. Ενδοκυττάριος μηχανισμός διαβίβασης του σήματος Σελ. 41

-4.ΜΟΡΦΙΝΗ Σελ 43-49

4.1 Γενικά Σελ. 43

4.2.Φαρμακολογία Σελ. 43

4.2.α Αναπνευστικές επιδράσεις Σελ 44

4.2.β. Καρδιαγγειακές επιδράσεις Σελ 45

4.2.γ. Νευροφυσιολογικές επιδράσεις Σελ. 45

4.2.δ. Ενδοκρινολογικές επιδράσεις Σελ. 46

4.2.ε. Νεφρολογικές επιδράσεις Σελ. 46

4.2.στ. Γαστρεντερολικές επιδράσεις Σελ 46

4.3.Πειραματικές μελέτες Σελ. 47

4.4.Αντενδείξεις στη χορήγησή της Σελ 48

4.5 Ανοχή/εθισμός/υπεραλγησία Σελ. 48

4.5.A. Ανοχή Σελ. 48

4.5.B. Εξάρτηση Σελ. 49

4.5.Γ. Υπεραλγησία Σελ. 49

4.6 Πειραματικές μελέτες και βιβλιογραφικά δεδομένα Σελ. 49

-5. ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ Σελ. 50-60

5.1 Ιστορικά στοιχεία Σελ. 50-52

5.2. Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική Σελ. 52-53

5.2.α.Απορρόφηση Σελ. 52

5.2.β. Μεταβολισμός-απέκκριση Σελ. 52-53

5.3 Χορήγηση/δοσολογία Σελ. 54-55

5.4 Τρόπος δράσης Σελ. 55-60

5.4. α Κεντρική ή περιφερική δράση? Σελ. 55-56

5.4.β. Σύστημα COX Σελ. 56-57

5.4.γ. Υποδοχείς/Συστήματα Σελ. 57

5. 4. δ. Υποχοδείς οπιοειδών Σελ. 57

5. 4. Ε. Σεροτονινεργικό σύστημα Σελ. 57-58

5.4. στ. Σύστημα ενδοκαναβονοειδών Σελ. 58-60

-6^ε.ΠΕΙΡΜΑΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΛΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΛΗΤΙΚΗΣ ΙΣΧΥΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Σελ. 60-61

-ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Σελ. 62-79

1. Υλικό – μέθοδος Σελ. 62-63

2. Πειραματικό πρωτόκολλο Σελ. 63-65

3. Εκτίμηση αλγαισθησίας Σελ. 65

4. Στατιστική ανάλυση Σελ. 66-76

5. Συζήτηση Σελ. 76-79

6. Συμπέρασμα Σελ. 79

-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Σελ. 80-91

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

IASP: International Association for Study of Pain

ΚΝΣ-Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΣΑΦ-Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

NM-Νωτιαίος Μυελός

ΝΠ-Νευροπαθητικός Πόνος

ΠΝΣ Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

AA-Arachidonic Acid

AEA- Anandamide

2-AG-2-Arachidonyl glycerol

AM404-N-(4-hydroxyphenyl)-5Z, 8Z, 11Z, 14Z-eicosatetraenamide/N-arachidonyl-phenolamine

CB1-Cannabinoid 1/κανναβινοειδή

COX-Cyclooxygenases/κυκλοοξυγενάσες

i.p.-intraperitoneal/ενδοπεριτοναϊκά

i.t.-intrathecal/ενδοραχιαία

5-HT-Hydroxytryptamine serotonin/σεροτονίνη

FAAH-Fatty Acid Amide Hydrolase

LC-υπομέλανα τόπο

NPM-μεγάλο πυρήνα της ραφής

NO-Nitric oxide

PAG-Periaqueductal Grey Matter/περιωδραγωγική φαιά ουσία

Per os-από του στόματος

PGE2-Prostaglandin E2

PGHS-Prostaglandin H2 Synthetase

RVM-Retroventral medulla

TRPA-1 Transient Receptor Potential Ankyrin 1

TRPV1-Transient Receptor Potential Vanilloid 1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο οξύς πόνος είναι μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία. Η αντιμετώπιση του πόνου επιτυγχάνεται με αναλγητικά φάρμακα, που δρούν είτε κεντρικά, είτε περιφερικά. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να συγκρίνει την αναλγητική δράση της μορφίνης, με αυτή της παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνη), αξιολογώντας το paw-lick test, χρησιμοποιώντας τη θερμαινόμενη πλάκα (hot-plate) σε επιμύες.

Σε αυτήν τη μελέτη, χωρίσαμε τα ζώα σε τρεις ομάδες. Στα ζώα της ομάδας Α (n=8), χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός 2 ml, ενδοπεριτοναϊκώς (ομάδα control/ελέγχου), στα ζώα της ομάδας Β (n=8) μορφίνη, εδοπεριτοναϊκώς, σε δόση 10mg/kg και στην ομάδα Γ (n=8) παρακεταμόλη, εδοπεριτοναϊκώς, 200mg/kg. Τριάντα λεπτά και εξήντα λεπτά μετά τη χορήγηση των φαρμάκων, τοποθετήθηκαν τα ζώα στη θερμαινόμενη πλάκα (hot-plate) και καταγράψαμε το χρόνο, που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά γλείψιμο των οπίσθιων άκρων (paw-lick test), ή αναπήδηση. Ακολούθησε εκτίμηση των στοιχείων του πρωτοκόλλου, που προέκυψαν από την καταγραφή που πραγματοποιήθηκε. Όλα τα ζώα θανατώθηκαν, μετά το πέρας της πειραματικής μελέτης.

Μετά από στατιστική ανάλυση των στοιχείων, είχαμε τα εξής αποτελέσματα: Η ομάδα της μορφίνης είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αντίληψη του πόνου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στα 30 ($P\ 0.003 < 0.05$) και στα 60 ($P\ 0.009 < 0.05$) λεπτά. Η ομάδα της παρακεταμόλης, μόνο στα 60 ($P\ 0.011 < 0.05$) λεπτά, ενώ στα 30 ($P\ 0.316 > 0.05$) λεπτά όχι. Η ομάδα της μορφίνης είχε στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα της παρακεταμόλης, μόνο στα 30 ($P\ 0.021 < 0.05$) λεπτά, αλλά όχι στα 60 ($P\ 0.927 > 0.05$) λεπτά. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ των χρόνων μέτρησης (30-60min), προέκυψε μόνο για την παρακεταμόλη ($P\text{-value} = 0.027 < 0.05$). Δηλαδή, η διάμεσος τιμή της διαφοράς των μετρήσεων, για τις χρονικές στιγμές 30 και 60 min, διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μηδέν.

Τα αποτελέσματα της μελέτης, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, η παρακεταμόλη, έχει την ίδια αναλγητική ισχύ με την μορφίνη, στον οξύ πόνο, 60 λεπτά μετά τη χορήγησή τους.

Experimentall study: A comparison of analgesic effect in a rat model of acute pain treated with either paracetamol or morphine.

Pain may have somatic and behavior effects. Antinociceptive action may be promoted with analgesics, acting centrally and peripherally. This experimental animal study was conducted to compare the analgesic activity of morphine versus paracetamol in the hot-plate test in animal model with rats.

Morphine is an opioid analgesic with central and peripheral action. Paracetamol's mechanism of action is still unknown. Twenty- four male Winstler mice were divided in three groups, the first group (n=8) was the control (2 ml normal saline was injected intraperitoneally), the second group (n=8) was the morphine (10 mg/kg of morphine was injected intraperitoneally) and the third group(n=8) of paracetamol (200mg/kg of paracetamol was injected intraperitoneally). At 30 minutes interval and 60 minutes interval after the administration of the drugs, the animals were put on Hot-plate. Paw-lick test or bounce were used to determine pain threshold. Measurement were made at 30 minutes and at 60 minutes after the administration of the drug. All the animals were sacrificed after the experiment.

Morphine antinociceptive action did not have statistical significant difference with that of paracetamol at 60 minutes ($P\ 0.927 > 0.05$) but it had increased pain threshold at 30 minutes ($P\ 0.021 < 0.05$). Morphine had statistical significant antinociceptive action at 30 ($P\ 0.003 < 0.05$) and 60 ($P\ 0.009 < 0.05$) minutes. Paracetamol had statistical significant antinociceptive difference in 60 ($P\ 0.011 < 0.05$) minutes but not at 30 ($P\ 0.316 > 0.05$) minutes. Median of difference of measurements for paracetamol time 30 min and time 60 min was significant different ($P=0.027 < 0.05$).

Paracetamol displayed an antinociceptive activity as efficacious as morphine at dose 200 mg/kg, comparable with that of 10mg/kg morphine at 60 minutes

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

«Όποιος γνωρίζει να αντιμετωπίζει τον πόνο, γνωρίζει ιατρική», σύμφωνα με τον William Osler (1849-1919), που θεωρείται ένας από τους θεμελιωτές του σύγχρονου αγγλικού αλλά και παγκόσμιου συστήματος της ιατρικής εκπαίδευσης.

Η λέξη πόνος ετυμολογικά προέρχεται από το όνομα της θεάς Ποινής (στα αγγλικά pain) και ορίζεται σαν ποινή, τιμωρία. Το ρήμα πένομαι, που στην αρχαία ελληνική γλώσσα σήμαινε μόχθος και δευτερευόντως οδυνηρό αίσθημα,¹ προήλθε από το λατινικό roena και το αντίστοιχο γαλλικό reïne. Στα λατινικά η λέξη roena σήμαινε την απόρροια των βασανιστηρίων των χριστιανικών μαρτύρων.² Αντίστοιχα η λέξη άλγος που αποτελεί συνώνυμη της, προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη ἄλγος-αλέγω(α αθροιστικό+λέγω) που σήμαινε πόνος, βάσανο στους Ομηρικούς χρόνους- την βρίσκουμε στην Οδύσσεια, ραψωδία Α, στίχος 4) *πολλὰ δ' ὃ γ' ἐν πόντῳ πάθεν ἄλγεα ὃν κατὰ θυμόν.*¹ Στους Ομηρικούς χρόνους σήμαινε σκληρή δουλειά και τον καιρό του Ηροδότου σήμαινε δυσφορία, ενώ, μόνο την εποχή του Ιπποκράτη, συνδέθηκε άμεσα με τη νόσο, ή τον τραυματισμό. Εξάλλου, ο πόνος αποτελεί ακόμη και σήμερα τρόπο τιμωρίας και βασανισμού, είτε σωματικά είτε ψυχολογικά. Επίσης, ο πόνος συνδέεται με την αντίληψη που επικρατεί σε διάφορες θρησκείες, όπως στα αρχαία χρόνια όπου τον ψυχικό πόνο τον εξιλέωναν με τις διάφορες τελετές και θυσίες «για να διώξουν τα δαιμόνια».

Οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν αναλγητικό φάρμακο για τους πόνους ήταν οι Σουμέριοι το 5000 πΧ. και ήταν φυσικά το όπιο. Γραπτές μαρτυρίες για την χρησιμοποίηση του «φυτού της ευτυχίας», σε διάφορους πόνους, υπάρχουν στις σουμεριακές πινακίδες με την χαρακτηριστική σφηνοειδή γραφή

Ο Ιπποκράτης υποστηρίζει ότι η ανακούφιση από τον πόνο είναι θείον έργο και διδάσκει τους μαθητές του, ότι το ευγενέστερο αντικείμενο των φροντίδων τους είναι η αναλγησία. Η διδασκαλία του Ιπποκράτη επηρεάζει μέχρι σήμερα την ιατρική σκέψη, ενώ η ολιστική άποψή του για τη μελέτη του ασθενούς και όχι της νόσου είναι μια από τις πολλές, χρήσιμες ακόμα και σήμερα, προσεγγίσεις στην εκτίμηση του ασθενούς με χρόνιο πόνο.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Πόνος

"ο πόνος αποτελεί τον τρομερότερο δυνάστη της ανθρωπότητας, χειρότερο και από τον θάνατο"
Albert Schweitzer, 1953.

1) ΠΟΝΟΣ

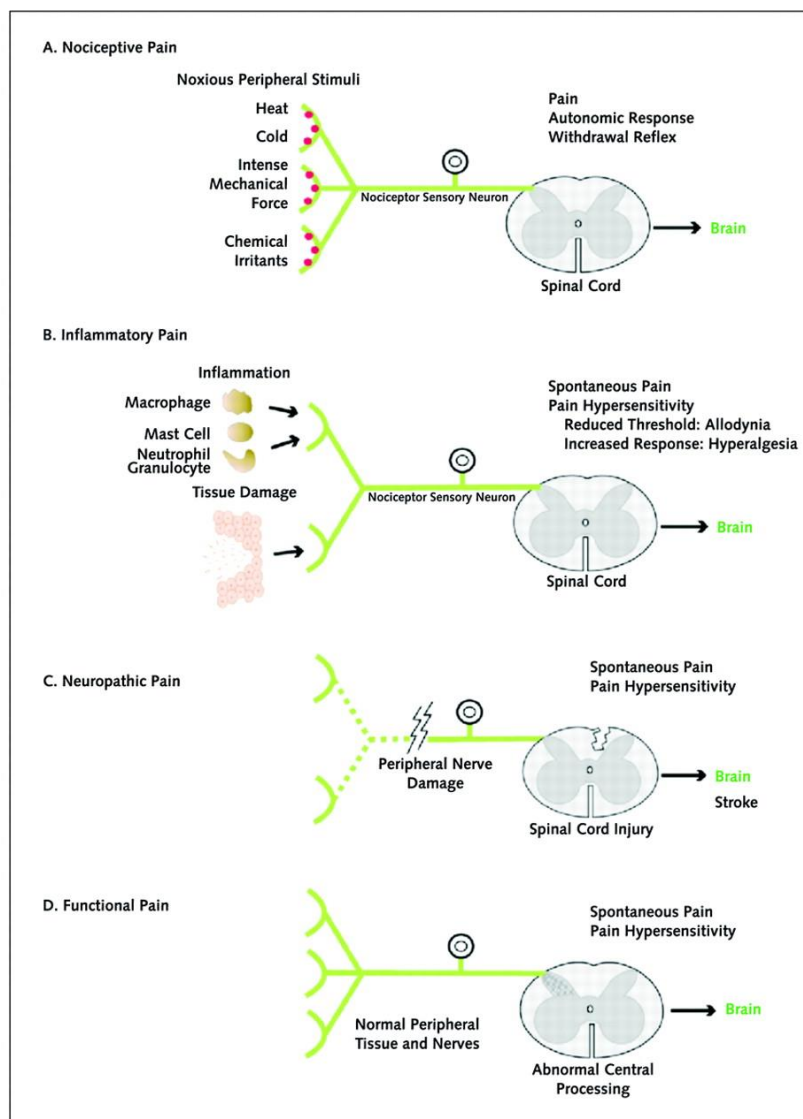
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Σύμφωνα με τον τελικό ορισμό της υποεπιτροπής για την ταξινόμηση της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης του Πόνου (International Association for the Study of Pain ή IASP, Subcommittee on Taxonomy) του 1979, πόνος είναι μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, η οποία συνδέεται με πραγματική ή δυνητική καταστροφή ή βλάβη ιστού, ή περιγράφεται με όρους που χαρακτηρίζουν μια τέτοια βλάβη.³ Ο πόνος αποτελεί τον σημαντικότερο ίσως μηχανισμό άμυνας του οργανισμού και την κλινική έκφραση της φυσιολογικής διαδικασίας της αλγαισθησίας.⁴ Ο όρος «αλγαισθησία» (nociception) χαρακτηρίζει την είσοδο πληροφοριών, την κωδικοποίηση και προώθηση βλαπτικών ερεθισμάτων αλλά και των απαντήσεων του Ν.Σ. στην καταστροφή ή βλάβη των ιστών. Σαν βλαπτικό ερέθισμα, ορίζεται ένα συμβάν, που προκαλεί πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη. Η αλγαισθησία δεν είναι ταυτόσημη με τον όρο «πόνος» ως αίσθηση.⁴ Δεν είναι όλα τα βλαπτικά ερεθίσματα επαρκή για τους αλγοϋποδοχείς. Χρησιμοποιείται ο όρος αλγαισθητικό ερέθισμα, που υποδηλώνει ένα πραγματικό, ή δυνητικό συμβάν που προκαλεί ιστική βλάβη, μετατρεπόμενο και κωδικοποιούμενο από τους αλγοϋποδοχείς. Αυτοί ορίζονται σαν αισθητικοί υποδοχείς, οι οποίοι είναι ικανοί να μετατρέψουν και να κωδικοποιήσουν τα βλαπτικά ερεθίσματα. Αλγαισθητικός πόνος είναι ο πόνος που προκαλείται από την δραστηριοποίηση των αλγοϋποδοχέων.

Μεταξύ του σημείου της ιστικής βλάβης και της αντίληψης του πόνου παρεμβάλλεται μια πολύπλοκη και πολυεπίπεδη σειρά ηλεκτροχημικών φαινομένων, γνωστά ως απάντηση στο βλαπτικό ερέθισμα. Η διαδικασία αυτή της πρόκλησης και αντίληψης του πόνου είναι γνωστή σαν αλγαισθησία (nociception). Ο όρος nociception (αλγαισθησία), που προέρχεται από τη λέξη noci (λατινικός όρος για τη βλάβη ή τραυματισμό), χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη νευρική απάντηση σε τραυματικά ή επώδυνα ερεθίσματα. Η αλγαισθησία προκαλεί πόνο ενώ ο πόνος δεν είναι πάντα αποτέλεσμα της αλγαισθησίας.⁵ Το αισθητικό στοιχείο που συνήθως είναι αντικειμενικό συνδιάζεται με το συναισθηματικό στοιχείο, που είναι υποκειμενικό καθώς ο πόνος είναι εμπειρία, δεν είναι απλά μια αίσθηση.⁵ Ο ορισμός αυτός αναγνωρίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των αντικειμενικών, φυσιολογικών αισθητικών παραμέτρων του πόνου και των υποκειμενικών, συναισθηματικών και ψυχολογικών χαρακτηριστικών του.⁵

1.2 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η ταξινόμηση του πόνου γίνεται με διάφορα κριτήρια (ένταση, διάρκεια, φυσιοπαθολογία) και αποτελεί αντικείμενο διχογνωμιών. Αυτό οφείλεται στη διαρκώς αυξανόμενη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών του πόνου.



ΕΙΚΟΝΑ 3: Οι 4 βασικοί τύποι πόνου
Woolf, C.J. Ann.Intern Med 2004; 140; 441-451

Οι συνήθεις εν χρήσει τύποι πόνου είναι:

- 1) ΟΞΥΣ ΠΟΝΟΣ/ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ, ο οποίος οφείλεται σε αλγαισθησία (nociception) - βλαντοευαισθησία/επώδυνο ερέθισμα από πραγματική βλάβη. Οφείλεται

στην ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων, που βρίσκονται διεσπαρμένοι σε όλα τα όργανα του οργανισμού μας. Μπορεί να παρουσιαστεί στην πορεία μιας νόσου, σε ανώμαλη λειτουργία των μυών, ή των σπλάχνων⁵ και προειδοποιεί για την ύπαρξη κάποιας παθολογικής κατάστασης (προστατευτικό σύστημα), καθώς θεωρείται φυσιολογική απάντηση σε μια ιστική βλάβη.^{4,5} Παθοφυσιολογικά, μπορούμε να διαχωρίσουμε τον φυσιολογικό πόνο, που νοιώθουμε όταν εκτιθέμεθα σε επιβλαβή ερεθίσματα καθημερινά και τον κλινικό πόνο, που δοκιμάζουμε μετά από τραυματισμό ιστών, ή νεύρων. Οι πιο συχνές μορφές του οξέος πόνου περιλαμβάνουν τον μετατραυματικό, τον μετεγχειρητικό, τον μαιευτικό και τον πόνο που σχετίζεται με οξέα νοσήματα, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παγκρεατίτιδα κ.ά. Είναι σύμπτωμα μιας νόσου και τυπικά συνδέεται με τρόπο ανάλογο της έντασης του νευροενδοκρινικού stress.

Ο οξύς πόνος διακρίνεται σε:

A) ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΠΟΝΟ, που διαιρείται σε επιφανειακό (δέρμα, υποδόριο ιστό) και εν τω βάθει (μυς, τένοντες, οστά).

B) ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΟ ΠΟΝΟ, που σχετίζεται με νοσήματα που προσβάλλουν ένα εσωτερικό όργανο (περιτόναιο, διάφραγμα) και σχετίζεται με ανώμαλη δραστηριότητα, είτε του συμπαθητικού είτε του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.^{4,5}

Η αλγαισθησία περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση των δομών του περιφερικού και του ΚΝΣ, που εκτείνεται από το δέρμα, τα σπλάγχνα και τους μυοσκελετικούς ιστούς, έως τον εγκεφαλικό φλοιό. Ο φυσιολογικός πόνος έχει υψηλό ουδό, είναι εντοπισμένος και παροδικός.⁶ Οι πρωτοπαθείς νευρώνες, που είναι λειτουργικά εξειδικευμένοι είναι, είτε οι Αβ ίνες χαμηλού ουδού για ερεθίσματα μικρής έντασης και έχουν σαν αποτέλεσμα αβλαβείς αισθήσεις, είτε οι Αδ και οι C ίνες, που έχουν σαν αποτέλεσμα την αίσθηση του πόνου.⁷ Θα τα δούμε πιο αναλυτικά παρακάτω.

2) ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ/ΔΥΣΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ, είναι ο πόνος που παραμένει για 3-6 μήνες μετά την ίαση της νόσου, σύμφωνα με τον ορισμό της IASP. Ο χρόνιος πόνος ταξινομείται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

A) κλινικός πόνος, που οφείλεται σε *φλεγμονώδη βλάβη περιφερικών ιστών*, μετά από επέμβαση, ή νόσο ιστών (αλγαισθητικός πόνος, π.χ. οστεοαρθρίτιδα).

B) κλινικός πόνος προερχόμενος από *βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού συστήματος (νευροπαθητικός πόνος ΝΠ πόνος)*.⁸ Η συνεχώς αυξανόμενη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών του πόνου, επέφερε κάποιες αλλαγές στην ταξινόμηση του κλινικού πόνου. Η IASP το 1994 εισήγαγε την έννοια του νευροπαθητικού πόνου και το 2008 προέκυψε ο νέος ορισμός του ΝΠ πόνου ως «ο πόνος που προκύπτει σαν άμεση συνέπεια βλάβης, ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα». Σύμφωνα με τον Bonica χρονικό διάστημα ενός μήνα ανεπαρκούς θεραπείας θεωρήθηκε υπεύθυνο για εμφάνιση χρόνιων επώδυνων συνδρόμων.⁷ Στο νέο ορισμό εμπλέκεται το σωματοαισθητικό σύστημα, με τις ανιούσες και τις κατιούσες οδούς, για την πρόσληψη και την αντίληψη της πληροφορίας του πόνου. Το σωματοαισθητικό σύστημα, που διαχωρίζεται σε κεντρικό και περιφερικό, καλύπτει τις

σωματικές αισθήσεις και επιτρέπει στον οργανισμό να αισθάνεται την αφή, τις δονήσεις, τον πόνο, τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, τη θέση στο χώρο. Σε όλο το ανθρώπινο σώμα υπάρχουν διάσπαρτοι αισθητήρες. Ο όρος βλάβη χρησιμοποιείται, είτε όταν οι διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις πιστοποιούν μια σαφή δυσλειτουργία, είτε όταν υπάρχει εμφανές τραύμα. Ο όρος νόσος χρησιμοποιείται όταν το αίτιο της βλάβης είναι γνωστό (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο-ΑΕΕ). Διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί να οδηγήσουν σε νευροπαθητικό πόνο, ενώ η κλινική εικόνα του πόνου μπορεί να είναι πανομοιότυπη μεταξύ των διάφορων νευροπαθητικών συνδρόμων. Η βλάβη νεύρου οδηγεί σε αλλαγές στο νευρικό σύστημα, αλλά δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς ΝΠ πόνο μετά από βλάβη του Ν.Σ. Επίσης, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις και στόχοι του ΝΠ πόνου είναι ξεχωριστές και διαφέρουν από αυτούς του αλγαισθητικού πόνου. Ο ΝΠ πόνος απαιτεί για τη διάγνωσή του την παρουσία μιας σαφούς βλάβης ή νόσου που πληροί συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια-DN4, ID-PAIN, PAIN DETECT, NEUROPATHIC PAIN QUESTIONNAIRE.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 Συνήθη αισθητηριακά χαρακτηριστικά ενδεικτικά νευροπαθητικού πόνου

Αισθητηριακή δυσλειτουργία- Ορισμός

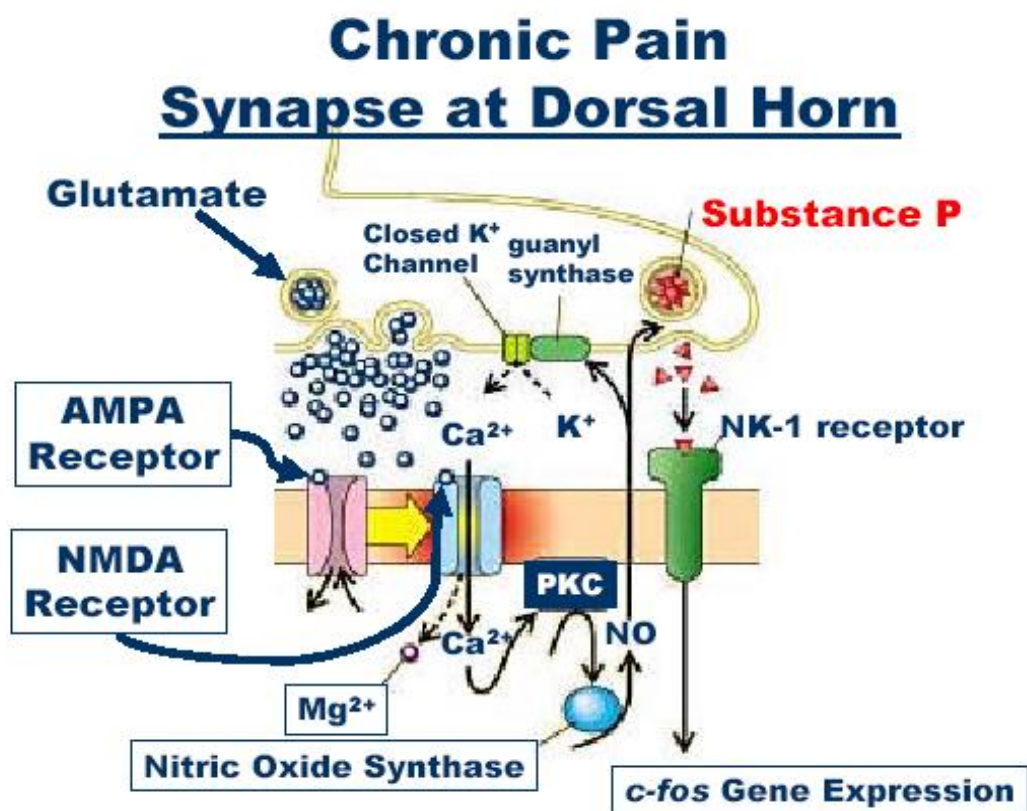
<u>Αλλοδυνία</u> - Πόνος λόγω ερεθίσματος το οποίο κανονικά δεν προκαλεί πόνο. Για παράδειγμα, ένα ελαφρύ άγγιγμα μπορεί να προκαλέσει σοβαρό πόνο.
<u>Υπεραλγησία</u> - Επαυξημένη απάντηση σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα (απτικό ή θερμικό, σπάνια και στα δύο). Η υπεραλγησία στο κρύο είναι συχνότερη από εκείνη στην θερμότητα.
<u>Υποαλγησία</u> Μειωμένη απάντηση στον πόνο σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα (απτικό ή θερμικό, συχνά και στα δύο).
<u>Παραισθησία</u> - Παθολογική αισθητηριακή απάντηση σε ένα ερέθισμα που κανονικά δεν είναι δυσάρεστο, όπως π.χ. το γαργάλημα, το τσίμπημα, ή το μούδιασμα. Μπορεί να είναι αυτόματη ή προκλητή.
<u>Δυσαισθησία</u> - Δυσάρεστη αίσθηση. Μπορεί να είναι αυτόματη ή προκλητή.
<u>Υπεραισθησία</u> - Επαυξημένη ευαισθησία σε ερεθίσματα (απτικά ή θερμικά, σπάνια και στα δύο).
<u>Υπαισθησία</u> - Μειωμένη ευαισθησία σε ερεθίσματα (απτικά ή θερμικά, συχνά και στα δύο).

Πίνακας 1.2 Διάκριση του ΝΠ

1- <u>ΠΡΟΚΛΗΤΟΣ</u> - παράγεται μετά από ερέθισμα.
2- <u>ΑΥΤΟΜΑΤΟΣ</u> - παράγεται ανεξάρτητα από την εφαρμογή ερεθίσματος.

Άλλη διάκριση του ΝΠ:
1- <u>ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ</u> -90% ο πόνος που προκαλείται όταν η βλάβη ή η νόσος αφορά το ΠΝΣ- περιφερικό γάγγλιο, γάγγλιο ραχιαίας ρίζας.
2- <u>ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ</u> - 10% ο πόνος που προκαλείται όταν η βλάβη ή η νόσος αφορά το ΚΝΣ- τον εγκέφαλο και το ΝΜ.
Άλλη διάκριση του ΝΠ:
1) <u>ΣΤΑΘΕΡΟΣ</u>
2) <u>ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΟΣ</u>

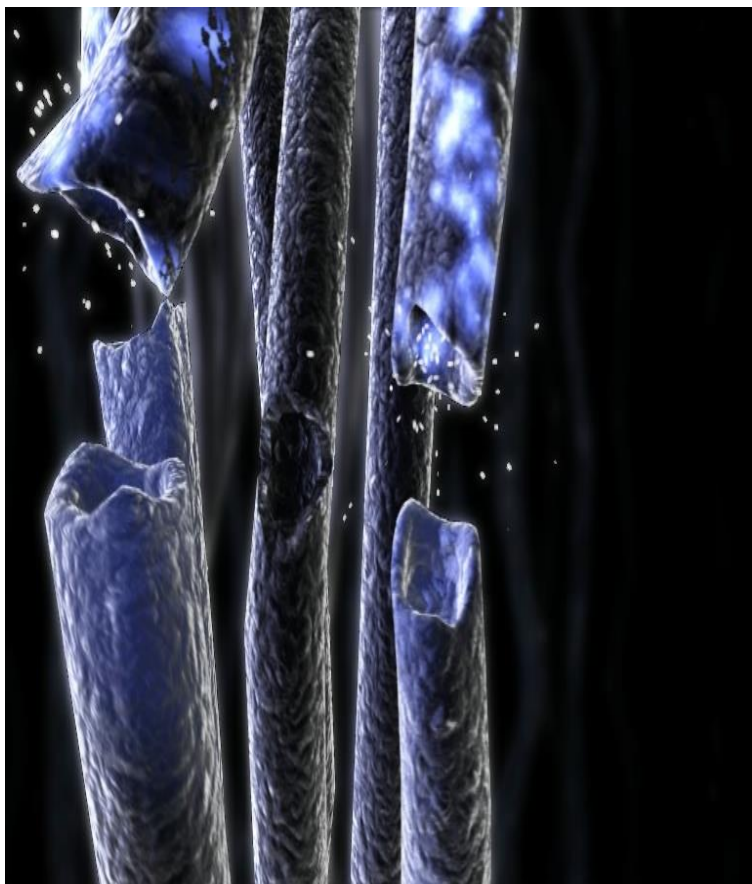
3) ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΑΛΓΑΙΣΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (ΜΙΚΤΟΣ ΠΟΝΟΣ)



ΕΙΚΟΝΑ 4: Σχηματική απεικόνιση χρόνιου πόνου

Στον κλινικό πόνο αλλάζει η ευαισθησία του πόνου, είτε με περιφερική, είτε με κεντρική ευαισθητοποίηση, όπως θα αναφέρουμε και παρακάτω. Ο χρόνιος πόνος από μόνος του αποτελεί νόσο, στον οποίο εμπλέκονται επίσης ποικίλοι ψυχολογικοί και συμπεριφορικοί

παράγοντες. Οφείλουμε να διακρίνουμε την αντίληψη του χρόνιου πόνου (nociception) και την εκδήλωση συμπεριφοράς πόνου (pain behavior), στην οποία εμπλέκονται παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, γενετικοί, υποκειμενικοί, ψυχολογικοί παράγοντες, περιβαλλοντικές και κοινωνικές επιδράσεις και προηγούμενες εμπειρίες του ατόμου.⁹



ΕΙΚΟΝΑ 5: Βλάβη νευρικής ίνας

Με τη σειρά του, ο χρόνιος πόνος διακρίνεται σε:

Α) κακοήθους αιτιολογίας (καρκινικός πόνος)-σχετικός με τον καρκίνο και τη θεραπεία του(ΠΙΝΑΚΑΣ 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3 Αίτια εμφάνισης χρόνιου πόνου σε καρκινοπαθείς

85% οφείλεται στον καρκίνο	17% οφείλεται στις θεραπείες	9% σχετίζεται με την αναπηρία που προκαλεί η νόσος	9% οφείλεται σε συνυπάρχουσες ασθένειες
-οστικές μεταστάσεις	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ -περιφερική νευροπάθεια -άσηπτη νέκρωση	-δυσκοιλιότητα	

	οστών		
-διηθήσεις σπλάγχων, νεύρων	ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ -ίνωση βραχιονίου πλέγματος/οσφυικού πλέγματος	-θρομβοεμβολές	
-διηθήσεις πλεγμάτων	-μυελοπάθεια	-κράμπες	
-διηθήσεις μαλακών μορίων	ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ -ακρωτηρισμοί -μαστεκτομή -θωρακοτομή		

Β) μη κακοήθους αιτιολογίας- οι αιτίες μπορεί να οφείλονται σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις.⁵ (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. 4 Αίτια μη κακοήθους χρόνιου πόνου

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ - ΚΗΛΗ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ/ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ/ΟΓΚΟΙ/ΣΠΟΝΔΥΛΟΛΙΣΘΗΣΗ
ΜΥΕΛΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΙΝΟΜΥΑΓΛΙΑ
ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ - ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ/ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ/ΕΡΠΗΤΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ+ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ
ΠΟΛΥΠΛΟΚΑ ΠΕΡΙΟΧΙΚΑ ΕΠΩΔΥΝΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ/COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROM-CRPS
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ-ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ/ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΤΑΣΕΩΣ/ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

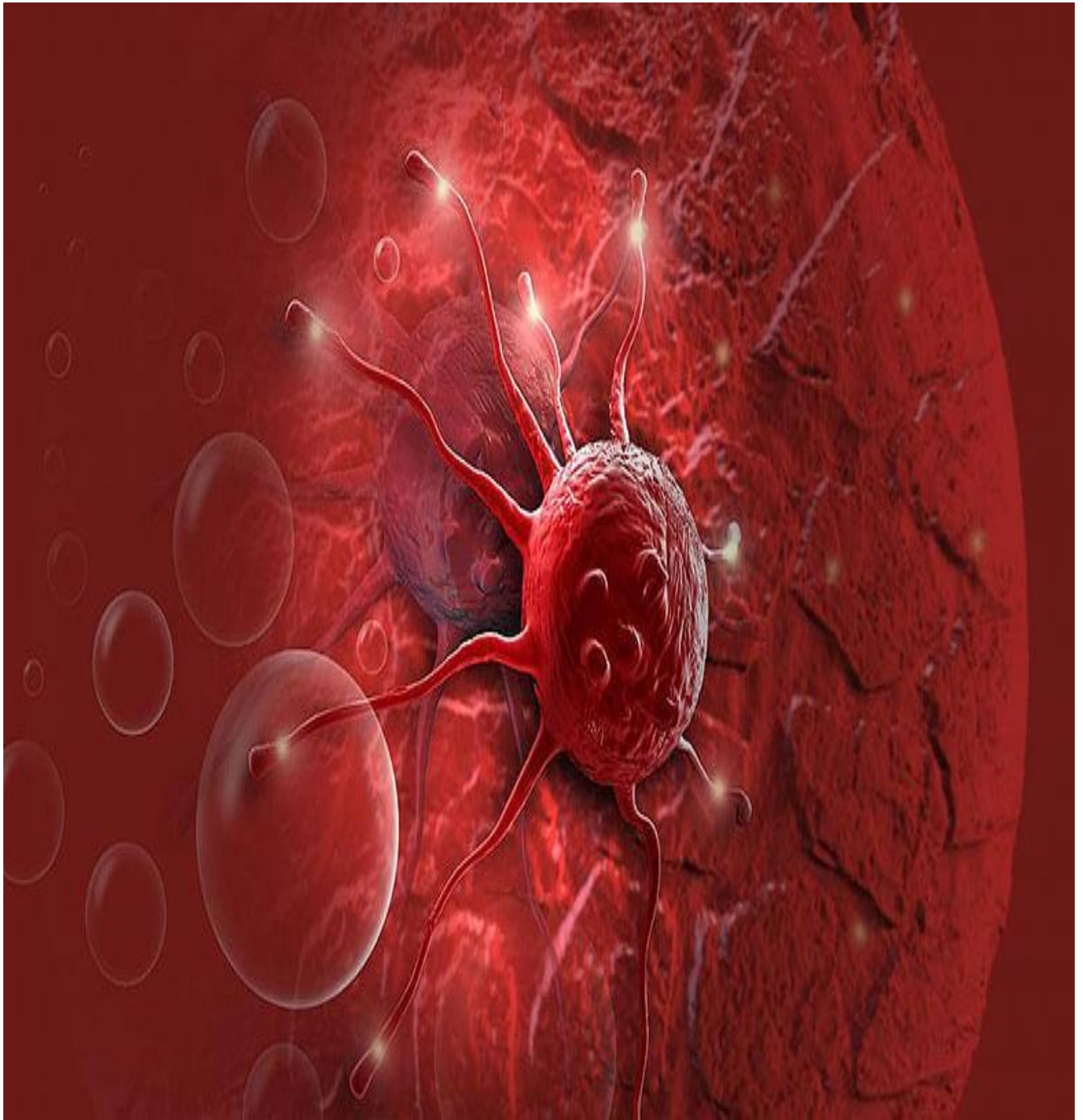


ΕΙΚΟΝΑ 6: Πόνος

Ο πόνος είναι το συχνότερο σύμπτωμα που οδηγεί τους ασθενείς στο γιατρό. Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 75 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο επισκέπτονται ειδικούς γιατρούς, με κύριο πρόβλημα κάποια μορφή αιφνίδιου, υποτροπιάζοντος, ή χρόνιου πόνου και σχεδόν πάντα υποδηλώνει παθολογική κατάσταση.¹² Ενώ αναφέρεται ότι το 7-8% του γενικού πληθυσμού πάσχει από ΝΠ, στην πραγματικότητα η ακριβής συχνότητα του ΝΠ δύσκολα προσδιορίζεται, γιατί πολλά σύνδρομα χρόνιου πόνου (π.χ. καρκινικός πόνος) διαφεύγουν της διάγνωσης.⁸ Ακριβή στοιχεία για τον αριθμό των ατόμων που πάσχουν από χρόνια καλοήθους αιτιολογίας πόνο, δεν υπάρχουν. Υπολογίζεται ότι το 15-20% του πληθυσμού στις προηγμένες βιομηχανικά χώρες, υποφέρει αυτό χρόνο πόνο που οφείλεται σε καλοήγη αίτιο.¹³ Ένα ποσοστό ασθενών 20%-50% εμφανίζει πόνο κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου, ενώ αυτό το ποσοστό μπορεί να φτάσει και στο 75% σε προχωρημένο στάδιο.⁵ Σε έρευνα της τελευταίας χρονιάς σε 16 χώρες της Ευρώπης, σε 46.394 ασθενείς, αποδείχθηκε ότι, σχεδόν ένας στους πέντε (19%) Ευρωπαίους πολίτες (75.000.000) υποφέρει από χρόνια πόνο. Τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στη Νορβηγία, Πολωνία και Ιταλία (30%) και τα χαμηλότερα στην Ισπανία (11%).⁹

Το 1/3 των πασχόντων αναφέρει ότι βιώνει τον πόνο συνέχεια, ενώ οι υπόλοιποι μία φορά καθημερινά ή πολλές φορές την ημέρα. Περίπου 4,3 εκατομμύρια ασθενών πεθαίνουν ετησίως από καρκίνο σε ολόκληρο τον κόσμο, ή 1 στους 10 θανάτους οφείλεται σε καρκίνο.

Από τα 6 εκατομμύρια των καρκινοπαθών που πρωτοδιαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, τα 3,5 εκατομμύρια υποφέρουν ημερησίως από πόνο που προέρχεται από καρκίνο. Στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες ο πόνος δεν αντιμετωπίζεται σε όλους τους ασθενείς και στις υπό ανάπτυξη χώρες, σύμφωνα με τις μελέτες της Π.Ο.Υ., το μεγαλύτερο ποσοστό, ελάχιστα ή καθόλου αντιμετωπίζεται.



ΕΙΚΟΝΑ 7: Κύτταρο

2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η γένεση του επώδυνου ερεθίσματος απαιτεί την διέγερση μιας σειράς υποδοχέων, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ένα σχετικά υψηλό ουδό διέγερσης και καλούνται **αλγοϋποδοχείς**. Από ανατομικής πλευράς, οι αλγοϋποδοχείς (ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1) αποτελούν τα περιφερικά τελικά ελεύθερα άκρα των προσαγωγών αισθητικών ινών τύπου Αδ και C, τα σώματα (κεντρικός κλάδος αυτών) των οποίων βρίσκονται προσυναπτικά στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών των νωτιαίων νεύρων (για το σώμα) και στο γασσέριο γάγγλιο του τριδύμου (για την περιοχή της κεφαλής) (ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2-2.3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1 Νευρικές ίνες-A

Τύπος	Διάμετρος	Ταχύτητα αγωγής	Σχετικοί αισθητικοί υποδοχείς
Ia			Υποδοχείς μυικών ατράκτων
Ib			Τενόντια όργανα Golgi
Aβ(II)	6-12 μm διάμετρος	33-75 m/s	Όλοι οι μηχανοϋποδοχείς του δέρματος
Aδ	1-5 μm	3-30 m/s	Ελεύθερες νευρικές απολήξεις αφής και πίεσης Θερμοϋποδοχείς κρύου Nociceptors of neospinothalamic tract
C	0.2-1.5 μm	0.5-2.0 m/s	Nociceptors of paleospinothalamic tract Υποδοχείς θερμότητας

Οι ίνες Αβ (εμμέλες ίνες, ταχύτητα 35-75 msec, διάμετρος 6-12μm) μεταφέρουν τα ερεθίσματα των μηχανοαισθητήρων. Οι περισσότερες ίνες φυσιολογικά ανιχνεύουν αβλαβή ερεθίσματα, που εφαρμόζονται στο δέρμα, στους μυς και στους συνδέσμους και η διέγερση τους δεν παρεμβαίνει στην αίσθηση του πόνου. Στην πραγματικότητα, ο ερεθισμός των μεγάλων Αβ ινών μπορεί να ελαττώσει τον πόνο, όπως συμβαίνει όταν τις ενεργοποιούμε με τριβή. Στην περίπτωση

εκδήλωσης ΝΠ πόνου, μετά από νευρική βλάβη , ενεργοποιούνται οι νευρώνες άλγους του οπίσθιου κέρατος και εμπλέκονται και αυτές οι ίνες στην αίσθηση του πόνου.

Οι Αδ είναι οι μικρότερες από τις εμμύελες ίνες. Η ευαισθησία τους στην ανταπόκριση στην υψηλή θερμοκρασία και στην ιστική βλάβη, τις διαφοροποιεί, αλλά αντιδρούν πάντα σε έντονα μηχανικά ερεθίσματα. Ευρίσκονται κυρίως στο δέρμα και έχουν υψηλό ουδό, δηλαδή αντιδρούν σε πολύ ισχυρά μηχανικά και θερμικά ερεθίσματα.

Οι ίνες C είναι λεπτές, με μεγάλη ταχύτητα αγωγής και βρίσκονται σε διάφορους ιστούς στον οργανισμό μας (δέρμα, μυς, τένοντες κ.α.). Είναι πολύτροποι και ανταποκρίνονται σε βλαπτικά ερεθίσματα, μηχανικά, χημικά και θερμικά. Υπάρχουν οι «σιωπηλοί» ή «κοιμώμενοι» υποδοχείς, οι οποίοι ανταποκρίνονται μόνο όταν ευαισθητοποιηθούν από ιστική βλάβη. Οι ίνες αυτές διακρίνονται σε:

-πεπτιδεργικές ίνες, που περιέχουν την ουσία Ρ σε νευροδιαβιβαστή και εκφράζουν υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (TrKA), οι οποίοι είναι υποδοχείς υψηλής συγγένειας για τον αυξητικό παράγοντα του νεύρου (NGF).

-πουρινεργικοί υποδοχείς (P2X3), οι οποίοι εξαρτώνται από το ATP.

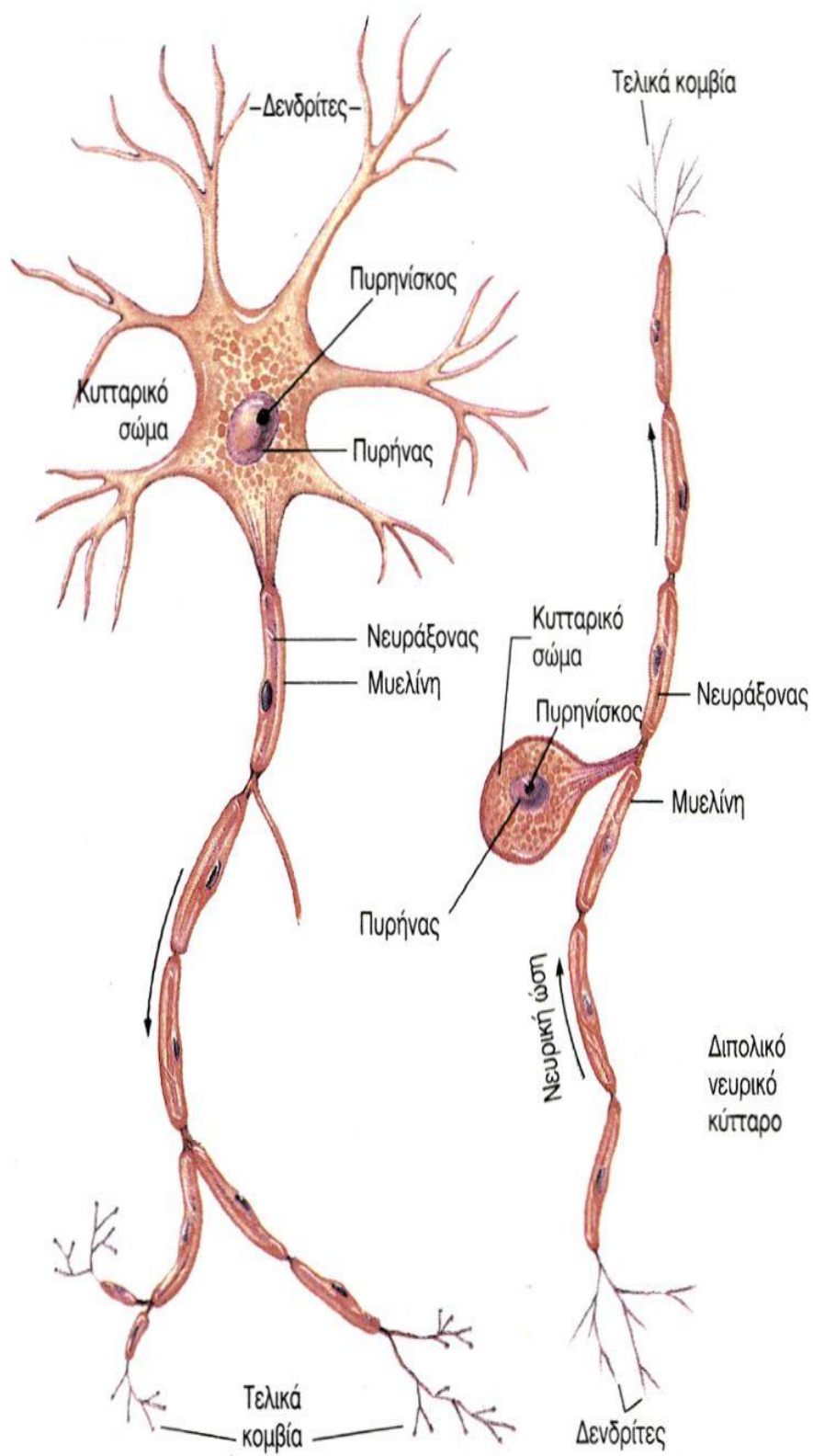
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2 Αλγοϋποδοχείς

ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΥΠΟΔΟΧΕΙΣ C/Αδ 2/1	ΔΕΡΜΑ		
ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	ΜΥΣ/ΤΕΝΟΝΤΕΣ/ΟΣΤΑ	ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΤΑ ΕΠΩΔΥΝΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	
ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ C/Αδ 10/1	ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	ΔΕΝ ΑΝΤΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΤΟΜΗ/ΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟ	ΑΝΤΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3. ΝΕΥΡΙΚΕΣ ΙΝΕΣ ΓΙΑ ΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ-B

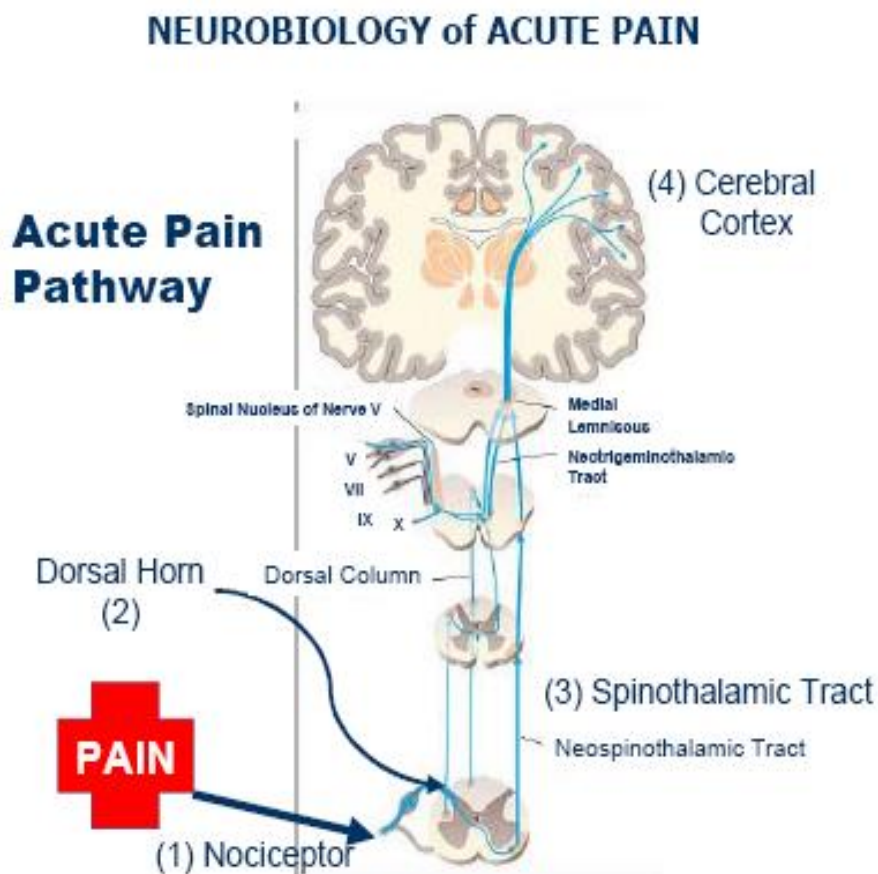
Αδ ΕΜΜΥΕΛΕΣ ΙΝΕΣ-διάμετρος 1-5μm ΤΑΧΥΤΗΤΑ 5-30msec	С ΑΜΥΕΛΕΣ ΙΝΕΣ-70% ΤΩΝ ΙΝΩΝ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ-διάμετρος 0.2-1,5 μm ΤΑΧΥΤΗΤΑ 0,5-2 msec
ΜΙΚΡΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ/ΜΕΤΑΦΕΡΟΥΝ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΜΙΚΡΟΥ	ΜΕΓΑΛΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ/ΜΕΤΑΦΕΡΟΥΝ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΜΕΓΑΛΟΥ

ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ
ΠΡΩΤΟΣ/ΤΑΧΥΣ ΠΟΝΟΣ=ΓΡΗΓΟΡΟ/ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟ ΑΙΣΘΗΜΑ	ΑΜΒΛΥ ΑΙΣΘΗΜΑ/ΚΑΥΣΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ
ΟΞΥΣ/ΔΙΑΞΙΦΙΣΤΙΚΟΣ/ΝΥΓΜΩΔΗΣ ΠΟΝΟΣ	ΔΙΑΧΥΤΟ ΑΙΣΘΗΜΑ/ΒΥΘΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΝΗΣΜΟΣ/ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ
ΑΞΙΟΛΟΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΝΥΓΜΟ ΒΕΛΟΝΑΣ	ΦΕΡΟΥΝ ΔΙΑΥΛΟΥΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ τους - π.χ. TRPV1/ΑΛΓΟΥΠΟΔΟΧΕΙΣ



ΕΙΚΟΝΑ 8: Νευρικό κύτταρο

Στην επιφάνεια των νεύρων βρίσκονται κοινοί και ειδικοί υποδοχείς για διάφορες αλγογόνες ουσίες (προσταγλανδίνη, ισταμίνη, βραδυκίνη κ.α.), οι οποίες, όταν συνδεθούν και ενεργοποιήσουν τους αντίστοιχους υποδοχείς, προκαλούν την παραγωγή πρωτεϊνικής κινάσης στο εσωτερικό του κυττάρου. Η ουσία αυτή δρα πάνω στο διάυλο Na^+ , που βρίσκεται εσωτερικά και τον ανοίγει. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ιόντα Na^+ να διαπεράσουν στο εσωτερικό του νευρικού κυττάρου, σε αντίθεση με τα ιόντα K^+ , που λόγω μεγέθους δεν εισέρχονται. Η θετικοποίηση του δυναμικού ηρεμίας (εκφόρτιση ή εκπόλωση) στο εσωτερικό του κυττάρου αποτελεί το ερέθισμα του πόνου. Η εκπόλωση, από την περιφέρεια προς το κέντρο του νευρικού κυττάρου, ενεργοποιώντας τους διαύλους Na^+ , οδηγείται στο νευροάξονα και στο προσυναπτικό τμήμα της σύναψης στο ΝΜ σαν ηλεκτρικό ερέθισμα. Η ηλεκτρική εκφόρτιση διανοίγει τους διαύλους ασβεστίου και, όταν τα ιόντα ασβεστίου εισέρθουν στο προσυναπτικό τμήμα, ενεργοποιούν τα μιτοχόνδρια που παρέχουν την ενέργεια για τη διάνομιξη των κυστιδίων, τα οποία περιέχουν ουσία Ρ και γλουταμικό. Με την έξοδο αυτών των ουσιών στη συναπτική σχισμή, συνδέονται με τους υποδοχείς νευροκινίνης-1 και τους non-NMDA (n-methyl-D-aspartate) και προκαλούν τη διάνομιξη των διαύλων Na^+ μετασυναπτικά. Η απότομη είσοδος Na^+ προκαλεί νέα εκφόρτιση, που σαν δυναμικό ενέργειας, θα μεταφερθεί, διαμέσου των νωτιοθαλαμικών οδών, στον εγκέφαλο.

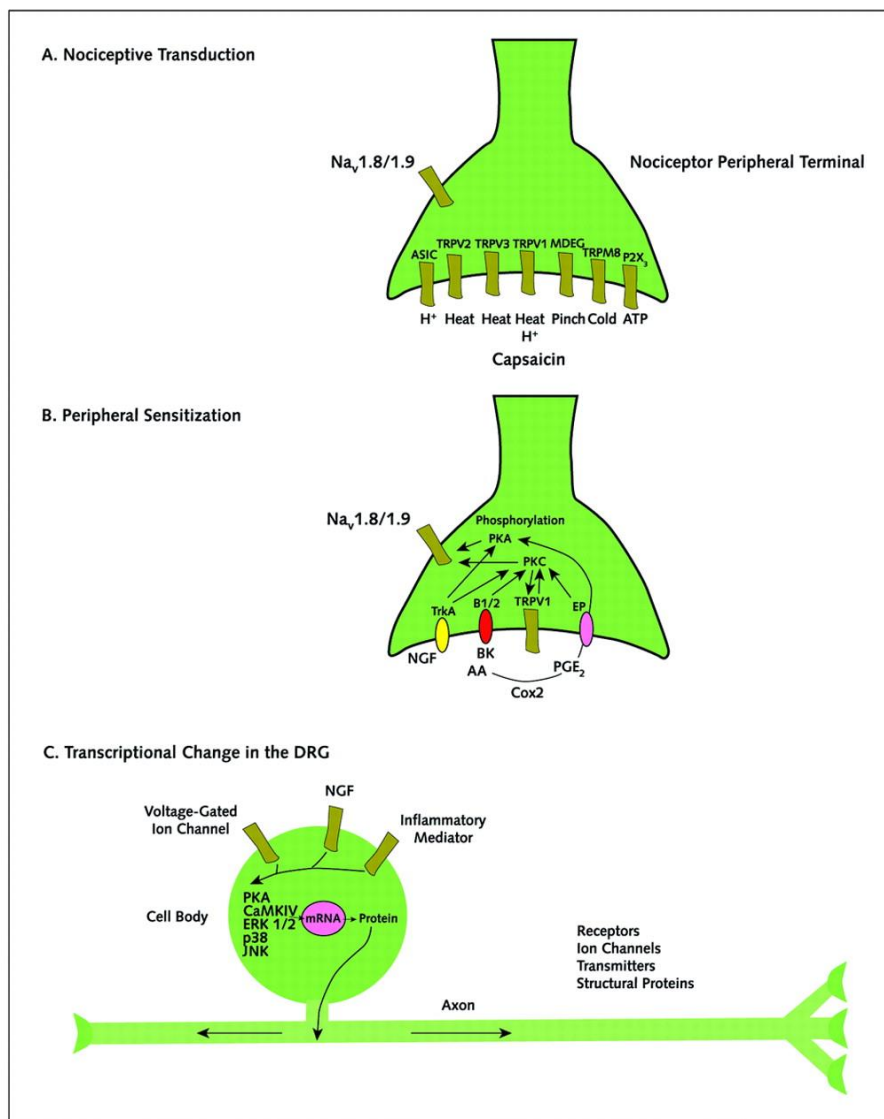


ΕΙΚΟΝΑ 9: Απεικόνιση του πόνου

Οι Αδ ίνες και οι C στις βαθύτερες στοιβάδες, συνάπτονται, είτε απ'ευθείας, είτε μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος συνδετικών ινών ή διανευρωνικών συστημάτων και με τη συμμετοχή μιας ποικιλίας νευροδιαβιβαστών, με ανιούσες ίνες και συνδέονται με το νωτιαίαλαμικό δεμάτιο. Από τις συνάψεις στο οπίσθιο κέρα του NM, μερικές ίνες περνούν στο αντίθετο πρόσθιο κέρα και συνάπτονται με κινητικούς νευρώνες, ή διεγείρουν προγαγγλιακές αυτόνομες ίνες. Αυτές άλλωστε οι συνάψεις, θεωρούνται υπεύθυνες για την κινητική, αυτόνομη και συναισθηματική απάντηση στον πόνο.

Οι νευρικές ώσεις προσάγονται με τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό, ή σε πυρήνες κρανιακών νεύρων.

Αντίστοιχοι αλγαισθητικοί νευρώνες ανευρίσκονται και στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου, για την αλγαισθητική πληροφόρηση σε υψηλότερες εγκεφαλικές περιοχές.

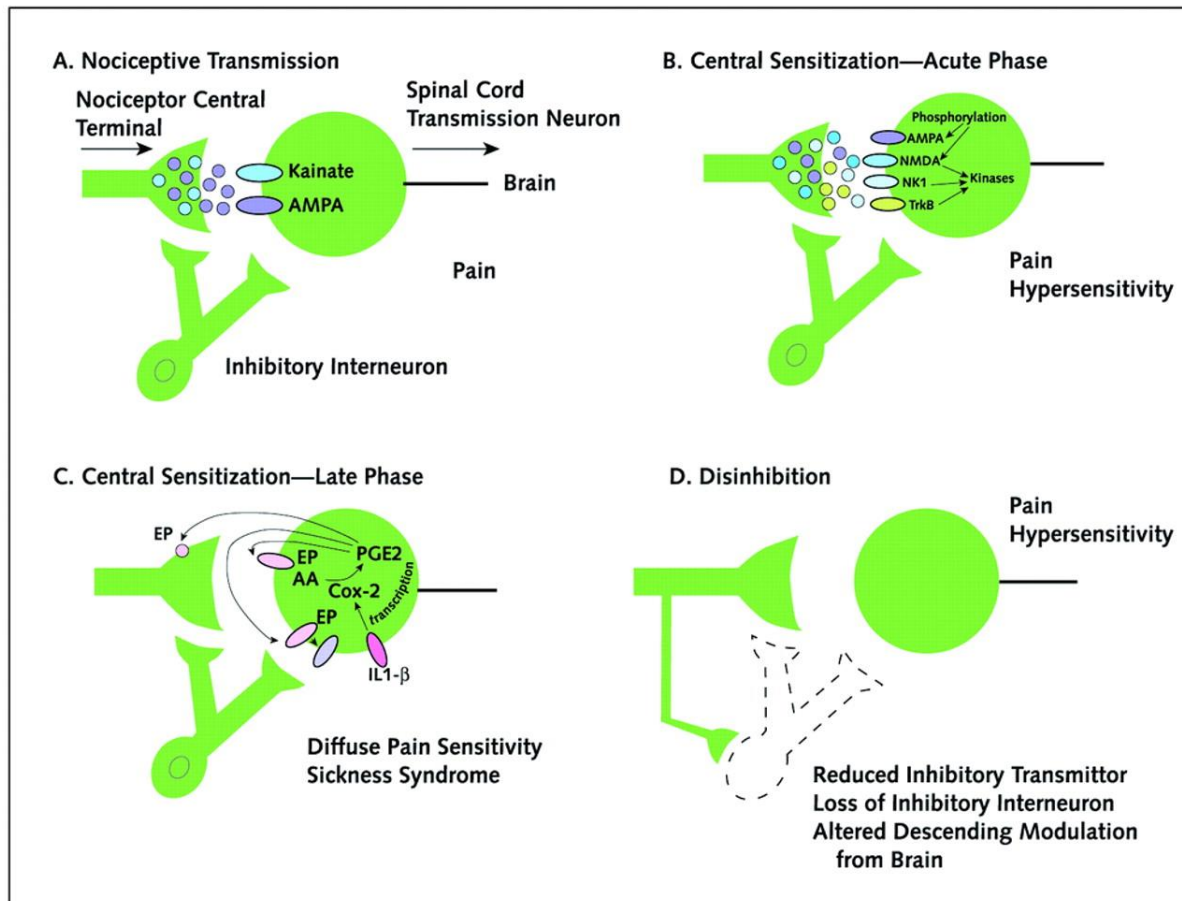


ΕΙΚΟΝΑ 10: Η συμβολή του αισθητικού νευρώνα στον πόνο
Woolf, C.J. Ann. Intern Med 2004; 140:441-451

Ο πόνος προκύπτει σαν αποτέλεσμα ικανής ενεργοποίησης των αλγούποδοχέων, στις τελικές νευρικές αισθητικές απολήξεις από έναν βλαπτικό παράγοντα, ή δυνητικά βλαπτικό ερέθισμα, της μετάδοσης αυτού του ερεθίσματος, της τροποποίησής του και της τελικής διαδικασίας αντίληψης και οργάνωσης της απάντησης σε αυτό, από ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου. Η σύγχρονη νευροφυσιολογία και νευροφαρμακολογία μελετούν κυρίως, όχι τον πόνο ως αίσθηση, αλλά την είσοδο των πληροφοριών στο νευρικό σύστημα (Ν.Σ.), την επεξεργασία αυτών των πληροφοριών και την απάντηση από τον ερεθισμό και την διέγερση των κεντρικών και περιφερικών κεντρικών οδών.

Η αίσθηση του πόνου περιγράφεται να άγεται με τρεις διαδοχικούς νευρώνες, που μεταβιβάζουν επώδυνα ερεθίσματα από την περιφέρεια στον εγκεφαλικό φλοιό.

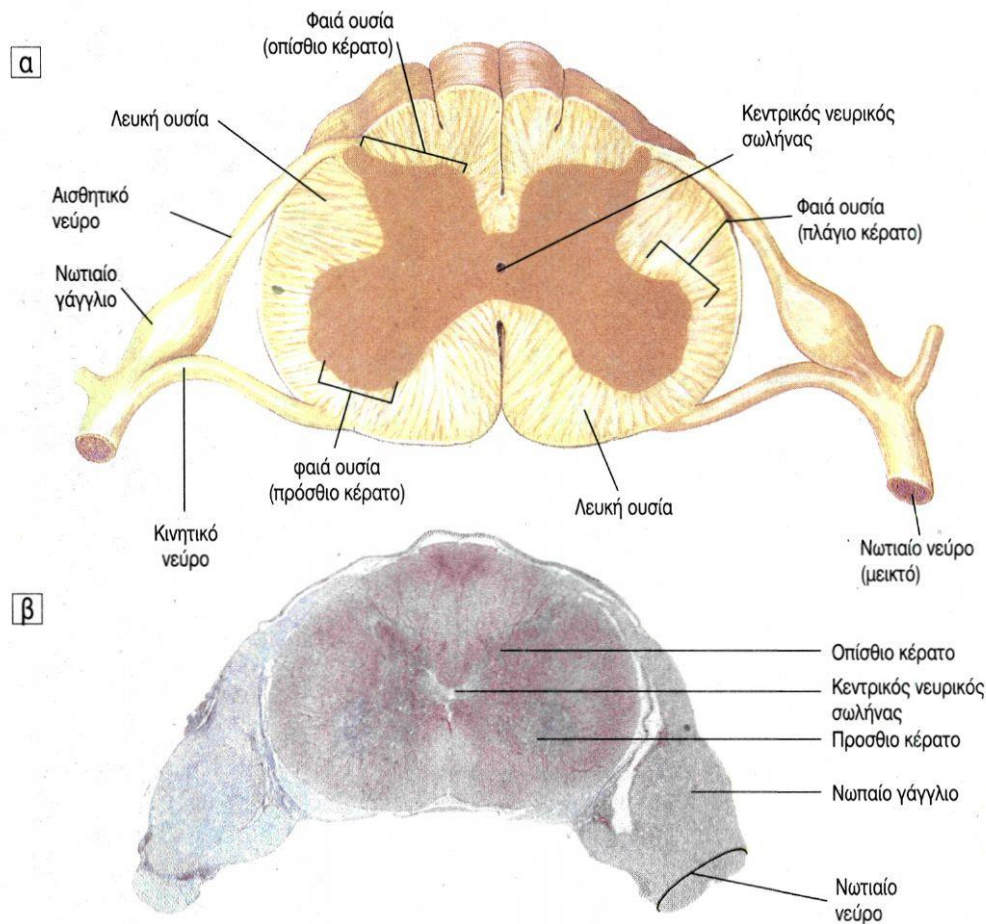
Οι κεντρομόλοι νευρώνες πρώτης τάξεως εντοπίζονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών, στα σπονδυλικά τμήματα σε κάθε επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Κάθε νευρώνας έχει έναν άξονα που διχάζεται σε έναν κλάδο, που φέρεται στους περιφερικούς ιστούς, οι οποίοι νευρώνονται από αυτόν και σε έναν που φέρεται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού.



ΕΙΚΟΝΑ 11: Συμβολή των νευρώνων των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού Woolf, C.J. Ann.Intern Med 2004; 140: 441-451

Στο οπίσθιο κέρασ, ο κεντρομόλος νευρώνας πρώτης τάξης συνάπτεται με ένα δευτέρας τάξεως νευρώνα, του οποίου οι άξονες διασχίζουν τη μέση γραμμή και ανέρχονται με το ετερόπλευρο νωτιοθλαμικό δεμάτιο έως το θάλαμο. Οι δευτέρας τάξεως νευρώνες συνάπτονται στους θλαμικούς πυρήνες με τρίτης τάξεως νευρώνες, οι οποίοι με τη σειρά τους αποστέλλουν προεκβολές, μέσω της έσω κάψας και του ακτινωτού στεφάνου, στην οπίσθια κεντρική έλικα του εγκεφαλικού φλοιού. Οι νευρώνες τρίτης τάξης εντοπίζονται στον θάλαμο και αποστέλλουν ίνες

στις σωματοαισθητικές περιοχές I και II, στην οπίσθια κεντρική έλικα του βρεγματικού λοβού και στο άνω τοίχωμα της πλάγιας σχισμής του Sylvius συντίστοιχα. Η αντίληψη και η διάκριση της εντόπισης του πόνου, λαμβάνουν χώρα σε αυτές τις περιοχές του φλοιού.



ΕΙΚΟΝΑ 12: Νωτιαίος μυελός

2.2 ΑΛΓΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ο όρος αλγαισθησία περιγράφει τις νευρωνικές διαδικασίες κωδικοποίησης και προώθησης των βλαπτικών ερεθισμάτων (μηχανικά, θερμικά, χημικά). Αυτή η επικοινωνία της περιφέρειας με τον εγκέφαλο και η αντίδραση στα ερεθίσματα, ακολουθείται από 4 στάδια/φυσιολογικές διαδικασίες:

1. ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ (TRANSDUCTION)
2. ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ (TRANSMISSION)

3. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ (MODULATION)

4. ΑΝΤΙΛΗΨΗ (PERCEPTION)

2.1.A ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Είναι η φυσιολογική διέγερση των αλγοϋποδοχέων, κατά την οποία, τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα, στα άκρα των αισθητικών νευρώνων Αδ και C. Στις ίνες C σημαντικό ρόλο παίζουν οι εξής δίαυλοι ιόντων:

1) Θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί δίαυλοι ιόντων-TRPV

Είναι το άθροισμα πρωτεϊνών, διαμορφωμένο να ανοίγουν και να κλείνουν, ανάλογα με τη δράση διαφόρων ερεθισμάτων και αφήνουν να περνούν στο εσωτερικό της νευρικής ίνας ιόντα ασβεστίου, ιόντα μαγνησίου και ιόντα νατρίου. Ο TRPV1 δίαυλος ανευρίσκεται στους αλγοϋποδοχείς των ινών C των περιφερικών νεύρων, αλλά και στο ΚΝΣ. Το ασβέστιο ελέγχει αυτόν τον δίαυλο. Αποτελεί τον κυριότερο δίαυλο στη μετάδοση και στην τροποποίηση των σημάτων πόνου, όπως η θερμοκρασία και ορισμένες χημικές ουσίες (προσταγλανδίνες, οξέα, καψαϊκίνη) και πολλά άλλα αλγεϊνά ερεθίσματα.

2) Ηλεκτροευαίσθητοι δίαυλοι νατρίου-Na_v

Υπάρχουν 9 διαφορετικοί δίαυλοι νατρίου, αλλά στον πόνο εμπλέκονται οι Na_v 1.3, Na_v 1.7, Na_v 1.8 και Na_v 1.9. Παίζουν ρόλο στη δημιουργία και τη μετάδοση των ερεθισμάτων του πόνου. Σε τραυματισμό περιφερικών νεύρων, οι πυρήνες των σωμάτων των νευρώνων, που βρίσκονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών, διεγείρονται και παράγουν άφθονους διαύλους νατρίου, κατά μήκος των δενδριτών και των νευραξόνων τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα και υπερευαισθησία του περιφερικού σωματοαισθητικού συστήματος.

3) Ηλεκτροευαίσθητοι δίαυλοι καλίου-K_v

Τα νευρικά κύτταρα των οπίσθιων ριζών παράγουν αυτούς τους διαύλους, τους οποίους διασπείρουν κατά μήκος των δενδριτών και των νευραξόνων τους. Φυσιολογικά, αυτοί οι υποδοχείς σταματούν την παραγωγή δυναμικού ενέργειας και, σε περίπτωση μη φυσιολογικής λειτουργίας τους, έχουμε υπερδιεγερσιμότητα του Ν.Σ. στα ερεθίσματα του πόνου. Οι δίαυλοι K_v ουσιαστικά σταματούν την μετάδοση του ερεθίσματος στους διαύλους Na_v, κατά μήκος των δενδριτών και των νευραξόνων, από τους διαύλους TRPV1, μετά την δημιουργία του δυναμικού ενέργειας.

2.2.B ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ

Η μεταβίβαση ώσεων διαμέσου του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος, με τη μορφή ηλεκτρικών δυναμικών, που εξυπηρετείται από την περιφέρεια στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ (στάδιο Ι) και διαμέσου των ανιόντων δεματίων (νωτιοθαλαμική οδός), φτάνει στα ανώτερα

κέντρα του εγκεφάλου – σωματοαισθητική περιοχή (στάδιο II). Στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται οι εξής ανατομικές και φυσιολογικές διαδικασίες:

- 1) **ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ/ΠΡΟΣΑΓΩΓΟΙ ΝΕΥΡΩΝΕΣ:** Αυτοί οι νευρώνες προβάλλουν στο Ν.Μ. και τα κύτταρα τους βρίσκονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών. Καταλήγουν στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ., μέσω των οπίσθιων ριζών, όπου και συνάπτονται. Στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ. είναι άλλωστε το σημείο όπου οι πληροφορίες, είτε προωθούνται σε ανώτερα κέντρου μέσω του Ν.Σ., είτε αναστέλλονται. Η φαιά ουσία του οπίσθιου κέρατος του Ν.Μ. είναι οργανωμένη σε διακριτές επιφάνειες, οι οποίες ονομάζονται στοιβάδες ή πέταλα (I έως X). Η κυτταροαρχιτεκτονική της φαιάς ουσίας του οπίσθιου κέρατος πρωτοπεριγράφηκε από τον REXED το 1952, σε γάτες. Οι στοιβάδες I έως VI σχηματίζουν το οπίσθιο κέρα και σχετίζονται με την επεξεργασία του πόνου. Εδώ βρίσκονται διεγερτικοί και ανασταλτικοί νευρώνες, άφθονες συνάψεις και κύτταρα που προβάλλονται και μεταφέρουν προσαγωγά ερεθίσματα σε υψηλότερα κέντρα. Η στοιβάδα V περιέχει νευρικά κύτταρα (WDRN/ νευρώνες ευρέος δυναμικού) που ανταποκρίνονται σε αλγινά και μη αλγινά ερεθίσματα και σε ερεθίσματα από σπλαχνικές ίνες. Λειτουργούν σαν μηχανισμός επαγρύπνησης και σαν τροποποιητικό σύστημα αλγαισθητικών ινών. Ονομάζεται διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος του επώδυνου ερεθίσματος/DNIC Diffuse Noxious Inhibitory Control και βρίσκεται σε συνάφεια με τα κύτταρα της στοιβάδας II.

Στους σχηματισμούς του προσυναπτικού τμήματος των συνάψεων ανήκουν οι δίαυλοι ασβεστίου και κυστίδια που περιέχουν νευροδιαβιβαστές. Αυτοί οι δίαυλοι αποτελούνται από υποομάδες μορίων (την α1, την α2δ, τη β1-4 και τη γ). Η α2δ σχετίζεται με τη μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων. Οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες παράγονται και αποθηκεύονται σε κυστίδια και, κατά τη διάρκεια της μετάδοσης του ερεθίσματος, το δυναμικό ενέργειας προκαλεί ρήξη των κυστιδίων και απέκκριση αυτών των ουσιών στη συναπτική σχισμή, διαμέσου της εισροής ασβεστίου. Ο ρόλος αυτών των ουσιών είναι η σύνδεση με τον αντίστοιχο υποδοχέα μετασυναπτικά και η μεταβίβαση ουσιών.

Οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες χωρίζονται σε δυο κατηγορίες, **τις διεγερτικές ουσίες:** γλουταμικό, ουσία P, νιτρικό οξείδιο (NO), πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο καλσιτονίνης (CGRP) κ.ά. και **τις ανασταλτικές ουσίες:** ενδογενή οπιοειδή, NE (νορεπινεφρίνη), σεροτονίνη (5-HT), γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) κ.ά. Στους σχηματισμούς του μετασυναπτικού τμήματος των συνάψεων ανήκουν οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών (νευροκινίνης, NE, NMDA κ.ά.). Η πλειοψηφία των νευρών της πρώτης τάξης αποστέλλει το εγγύς άκρο των αξόνων στο Ν.Μ. μέσω της οπίσθιας (αισθητικής) νωτιαίας ρίζας, στο αυχενικό, θωρακικό και ιερό επίπεδο. Ορισμένες αμύελες προσαγωγές ίνες (C) εισέρχονται στο Ν.Μ. μέσω της πρόσθιας(κινητική) ίνας.

- 2) **ΑΝΙΟΥΣΕΣ ΟΔΟΥΣ-** περιλαμβάνουν δυο κύρια δεμάτια, τα οποία εντοπίζονται στο πρόσθιο πλάγιο τεταρτημόριο, στη λευκή ουσία του Ν.Μ. και σχηματίζονται από νευροάξονες των δευτέρας τάξης νευρών, οι οποίοι, αφού χιαστούν στη πλειοψηφία τους, περνούν στο αντίθετο πλάγιο.

A) το νωτιοθαλαμικό δεμάτιο είναι η κύρια ανιούσα οδός της μετάδοσης της επώδυνης πληροφορίας στον εγκέφαλο. Διακρίνεται σε πλάγιο, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ακριβή εντόπιση του πόνου και μέσο, υπεύθυνο για την συναισθηματική απάντηση στον πόνο, από εδώ ξεκινούν και οι νευρώνες της τρίτης τάξης. Εξυπηρετεί όλο το σώμα *εκτός* από το πρόσωπο, την πρόσθια κρανιακή περιοχή και τη στοματορινική περιοχική

B) νωτιοδικτυοθαλαμικό δεμάτιο που αναμειγνύεται με νευρίτες νωτιοθαλαμικής οδούς και καταλήγει στο φλοιό του εγκεφάλου.

Γ) νωτιοδικτυωτό δεμάτιο, που είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση του νοραδρενεργικού συστήματος.

Δ) νωτιοϋποθαλαμικό δεμάτιο, που είναι υπεύθυνο για την ενδοκρινική απάντηση στον πόνο.

Ε) νωτιομεσεγκεφαλικό δεμάτιο, που εξυπηρετεί την εκδήλωση της αναλγητικής δράσης της περιυδραγωγικής φαιάς ουσίας.

3) ΘΑΛΑΜΟΦΛΟΙΩΔΕΙΣ ΠΡΟΒΟΛΕΣ

Οι επώδυνες ώσεις που μεταφέρονται στον θάλαμο, μεταβιβάζονται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού: στις αισθητικές περιοχές του τοιχωμακού λοβού, που επιτρέπουν την εντόπιση και ερμηνεία του πόνου, στο μεταιχμιακό σύστημα, που εμπλέκεται στη συναισθηματική και αυτόνομη απάντηση στον πόνο, στον κροταφικό λοβό, που εμπλέκεται στη συναισθηματική και αυτόνομη απάντηση στον πόνο και στη μνήμη του πόνου και στο μετωπιαίο λοβό, όπου η γνωσιακή λειτουργία εκτιμά τη σημασία του πόνου και τη συναισθηματική απάντηση σ' αυτόν. Μετά την ανάλυση του γεγονότος ακολουθεί μια σειρά ενεργειών (σύστημα αντίδρασης), μέσω των φυγόκεντρων οδών.²³

2.2.Γ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Λαμβάνει χώρα περιφερικά στον αλγούποδοχέα, στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ, από τους νευρώνες της πηκτωματώδους ουσίας (δρούν ανασταλτικά στις συνάψεις 1ου και 2ου νευρώνα), που ανταποκρίνονται στη δραστηριότητα, τόσο κατιόντων οδών, όσο και προσαγωγών ινών στο ΝΜ - θεωρία πύλης - ή σε υπερνωτιαίες δομές. Υπάρχουν διεγερτικοί και ανασταλτικοί μηχανισμοί.

A. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ/PERIPHERAL SENSITIZATION

Με αυτόν το μηχανισμό ελαττώνεται ο ουδός των αισθητικών περιφερικών άκρων. Αυξάνεται η ευαισθησία αγωγιμότητας και η συχνότητα της απάντησης σε ερεθίσματα ίδιας έντασης. Ελαττώνεται η λανθάνουσα περίοδος απάντησης, όταν αυτοί εκτίθενται σε φλεγμονώδεις ουσίες

(βραδυκινίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη κ.ά.), ή σε άλλα χημικά που ελευθερώνονται μετά από ιστική βλάβη (τραύμα), ακόμα και μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος (μετεκφόρτιση) και αυτόματη δραστηριότητα.¹⁵ Συνεπώς, υπεύθυνη για την ευαισθητοποίηση αυτή θεωρείται η τοπική ιστική βλάβη, η οποία αναπτύσσεται εξαιτίας αύξησης της ευαισθησίας των αλγοϋποδοχέων. Καθιστά ικανά χαμηλής έντασης ερεθίσματα να προκαλούν επιβλαβή σήματα, με την ενεργοποίηση αλγοϋποδοχέων και πρωτογενών προσαγωγών οδών. Μπορεί να συμβεί σε άθικτους αλγοϋποδοχείς, χωρίς καμμία υποκείμενη βλάβη. Σε συνδυασμό με παθολογική έκφραση υποδοχέα λόγω βλάβης, η έκτοπος δραστηριότητα αυτών μπορεί να διευκολυνθεί και να διατηρηθεί. Η περιφερική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ** - προκαλείται από την απελευθέρωση αλογόνων νευρομεταβιβαστών από κατεστραμμένους ιστούς και ενεργοποιούνται κύτταρα της μικρογλίας μέσα στο ΚΝΣ. Οι προσταγλανδίνες παράγονται μετά από ιστική βλάβη από τη δράση της φωσφολιπάσης A2 στα φωσφολιπίδια, που ελευθερώνονται από τις κυτταρικές μεμβράνες προς σχηματισμό αραχιδονικού οξέους. Οι αντιδράσεις της κυκλοοξυγενάσης μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε ενδοϋπεροξειδία, τα οποία μετέπειτα μετατρέπονται σε προστακυκλίνη και προσταγλανδίνη E2 (PGE2), που άμεσα ενεργοποιεί τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις και παράγεται ισταμίνη και/ή βραδυκινίνη. Αυτοί οι τροποποιητικοί παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος διατηρούν το ΝΠ πόνο και οι φλεγμονώδεις διαδικασίες, οι αλλαγές του περιβάλλοντος των περιφερικών νευρικών απολήξεων, συνεισφέρουν στην περιφερική ευαισθητοποίηση (ελάττωση ουδού, αυξημένη διεγερσιμότητα μεμβράνης). Μετά, ο πόνος γίνεται αντιληπτός με μεγαλύτερη ένταση, λόγω ελάττωσης του ουδού των υποδοχέων και συμβαίνει μόνο στο σημείο της κάκωσης.¹⁹ Η αναλγητική δράση των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ), του ακετυλοσαλικυλικού οξέως/ασπιρίνη (ASA) οφείλεται στην αναστολή της κυκλοοξυγενάσης. Για αυτόν το λόγο χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της.

B. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ/CENTRAL SENSITIZATION

Με αυτόν τον μηχανισμό αυξάνεται η ευερεθιστότητα των νευρών στο Ν.Μ. που προκαλείται από κεντρομόλα αισθητικά ερεθίσματα, τροποποιείται η αισθητική πορεία στο ΚΝΣ και έτσι προκαλείται πόνος από ερεθίσματα, που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν θα προκαλούσαν πόνο. Μετά από βλάβη των ιστών (π.χ. επέμβαση) δημιουργούνται αισθητικά σήματα τα οποία προκαλούν παρατεταμένη κατάσταση αυξημένης ευερεθιστότητας στο ΚΝΣ. Στην κεντρική ευαισθητοποίηση μεταβάλλεται η αισθητική πορεία στο Ν.Μ. και προκαλείται πόνος από τις Αβ και Αδ ίνες χαμηλού ουδού, οι οποίες φυσιολογικά δε θα προκαλούσαν πόνο-παρουσιάζεται νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα. Αναπτύσσεται σαν αποτέλεσμα έντονης δραστηριότητας στις πρωτογενείς κεντρομόλες αλγαισθητικές νευρικές ίνες (συνεχείς εκφορτίσεις), που απελευθερώνουν διεγερτικά αμινοξέα και νευροπεπτίδια στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ. Οδηγούν σε μετασυναπτικές αλλαγές των β βαθμού αλγαισθητικών νευρώνων, φωσφορυλίωση των NMDA και AMPA υποδοχέων ή έκφραση των εξαρτημένων από το δυναμικό διαύλων Na⁺. Δομική βλάβη στο ΚΝΣ δεν εμπλέκεται από μόνη της σε αυτόν το μηχανισμό. Η κεντρική ευαισθητοποίηση αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα των μεταβολών στο Ν.Μ. και αντιπροσωπεύει μια ανώμαλη ερμηνεία της πληροφορίας από τις χαμηλού ουδού αισθητικές ίνες (θεωρητικά από αβλαβή ερεθίσματα), των οποίων η ώση μεταφράζεται πλέον ως πόνος. Η φλεγμονή μετά

από βλάβη νεύρου προκαλεί ενεργοποίηση και μετανάστευση μακροφάγων μέσα στο νεύρο και στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών, που οδηγούν στην υπερευαίσθητοποίηση, λόγω απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών. Αφού εγκατασταθεί ο πόνος, τα αναλγητικά είναι λιγότερο αποτελεσματικά στον έλεγχο του πόνου. Παρόμοιοι μηχανισμοί ενδεχομένως να λαμβάνουν χώρα, όχι μόνο στο Ν.Μ, αλλά και σε υπερινωτιαία κέντρα. Περιοχές του εγκεφάλου, που εμπλέκονται στις συναισθηματικές απαντήσεις του πόνου (αμυγδαλή, υποθάλαμος, νεοφλοιός), μεταβάλλουν και ενεργοποιούν το κατιόν διεγερτικό σύστημα. Μια μακράς διάρκειας παθολογική κατάσταση κεντρικής ευαισθητοποίησης, μπορεί να συντηρείται από κεντρικά ανατροφοδοτούμενη-διαβιβαστική αγκύλη, με ή χωρίς συνεχή περιφερική είσοδο ερεθισμάτων. Η θεραπευτική προσέγγιση βασισμένη στο μηχανισμό μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική αναλγησία των ασθενών με ΝΠ πόνο. Η κεντρική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε:

Α) **ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΑΓΛΗΣΙΑ**, επέκταση της υπεραισθησίας σε γειτονικούς μη τραυματισμένους ιστούς⁶ και οφείλεται σε παλίνδρομη απελευθέρωση ουσιών από παράπλευρους άξονες του πρώτου προσαγωγού νεύρου. Η ουσία Ρ προκαλεί αποκοκκίωση ισταμίνης και 5-ΗΤ, αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων και οίδημα των ιστών, που προάγει τον σχηματισμό λευκοτριενίων.

Β) **ΑΛΛΟΔΥΝΙΑ**, πόνος που οφείλεται σε ερέθισμα το οποίο φυσιολογικά δεν θα προκαλούσε πόνο.

Γ) **ΑΥΤΟΜΑΤΟ ΠΟΝΟ**

Έτσι,

-αυξάνεται η έκταση του υποδεκτικού πεδίου στο Ν.Μ.

-αυξάνεται το μέγεθος και η διάρκεια της απάντησης σε ερεθίσματα μικρής έντασης

-ελαττώνεται ο ουδός των νευρώνων που βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ.⁶

Φυσιολογικοί μηχανισμοί που επιδρούν στην τροποποίηση του πόνου σ' αυτό το στάδιο είναι:

1.ΕΝΙΣΧΥΣΗ

Α. **WIND UP-ΚΟΥΡΔΙΣΜΑ** και ευαισθητοποίηση των νευρώνων δευτέρας τάξης. Οι WDR νευρώνες αυξάνουν τη συχνότητα εκφόρτισης στο ίδιο επαναλαμβανόμενο ερέθισμα. Αυτοί οι νευρώνες, εφόσον ευαισθητοποιηθούν, συνεχίζουν να διεγείρονται, ακόμα και μετά το πέρας των αλγαισθητικών προσαγωγών ερεθισμάτων.¹⁷ Έχουμε μια αύξηση της «ενίσχυσης» των κυκλωμάτων του Ν.Μ.^{17,18}

Β. **ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ/ΕΚΤΟΠΟΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΝΕΥΡΩΝΩΝ**. Οι νευρώνες του οπίσθιου κέρατος αυξάνουν τα πεδία υποδοχής και οι παρακείμενοι νευρώνες ανταποκρίνονται σε ερεθίσματα, στα οποία προηγουμένως δεν ανταποκρίνονταν. Έχει καταγραφεί με μικρονευρογραφία των προσαγωγών ινών σε ασθενείς με νευρίνωμα και πόνο φάντασμα. Μετά από βλάβη περιφερικού νεύρου, αυτόματη δραστηριότητα εμφανίζεται και

στις τραυματισμένες και στις άθικτες γειτονικές αλγαισθητικές ίνες. Αυξημένα m RNA στους εξαρτώμενους από διαφορά δυναμικού διαύλους Na^+ και η αυξημένη έκφραση των διαύλων αυτών, στις τραυματισμένες και στις άθικτες νευρικές ίνες, μπορεί να ελαττώσουν τον ουδό δυναμικού ενέργειας. Διάφορα άλλα ιοντικά κανάλια υφίστανται μεταβολές μετά από νευρική βλάβη. Οι δίαυλοι K^+ και ο TRPV1, εξαρτώμενοι από το δυναμικό, συμμετέχουν σε αλλαγές της δραστηριότητας της μεμβράνης. Μετά από νευρική βλάβη, η έκφραση αυτών των υποδοχέων ελαττώνεται στις τραυματισμένες C ίνες, αλλά αυξάνεται στις άθικτες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυτόματη νευρική δραστηριότητα λόγω ενδοκυττάριας μετατροπής του σήματος, προκαλούμενη από φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος, εάν ο ουδός των TRPV1 ελαττωθεί κάτω των 38°C , ενώ φυσιολογικά ενεργοποιείται στους 41°C .

Γ.Η ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΑΜΨΗΣ. Ετερόπλευρα και ομόπλευρα.

Στη μετασυναπτική μεμβράνη υπάρχουν υποδοχείς του α-αμινο-3-υδροξυ-5 μεθυλ-4 ισοξαζολεπροπιονικού οξέως (AMPA), υποδοχείς NMDA και υποδοχείς για τις ταχυκινίνες, που ενεργοποιούνται από την ουσία P και την νευροκινίνη A.²¹ Οι υποδοχείς NMDA, οι οποίοι σε κατάσταση ηρεμίας δεσμεύονται από ιόντα Mg^{+2} , βρίσκονται κοντά στους διαύλους ιόντων Ca^{+2} και Na^+ .

Όταν ενεργοποιούνται οι υποδοχείς αυτοί από τις ουσίες που αναφέραμε, εισέρχεται Ca^{+2} και Na^+ μέσα στο νευρώνα και παράγεται NO, που με τη σειρά του ενεργοποιεί την ευδιάλυτη γουανυλική κυκλάση (GC-S), με αποτέλεσμα την αύξηση του cGMP και αλλαγές, που άμεσα εκδηλώνονται σαν υπεραλγησία και διευκολύνουν το υποδεκτικό πεδίο.²⁰ Οι νευροχημικοί μεταβιβαστές της κεντρικής ευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν την ουσία P, το CGRP, τη VIP, τη χολοκυστοκική CCK, την αγγειοτασίνη και τη γαλανίνη, το L- γλουταμινικό οξύ και το L-ασπαρτικό οξύ. Αυτά τα δύο αμινοξέα είναι υπεύθυνα για την πρόκληση και διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης. Στα οπίσθια κέρατα του N.M. μετά τον ερεθισμό τους, οι απολήξεις Aδ και C απελευθερώνουν γλουταμινικό οξύ και νευροπεπτίδια, αμινοξέα-ταχυκινίνες (ουσία P και νευροκινίνη A). Η σύνδεση του γλουταμινικού αμινοξέος με το σύμπλεγμα N-μεθυλο-Π-ασπαρτο υποδοχέα (NMDA), καθώς και οι με μη NMDA υποδοχείς (AMPA), προκαλεί ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων και οδηγεί σε υπερδιέγερση των νευρώνων του οπίσθιου κέρατος.¹⁶ Αυτές οι ουσίες αντιδρούν με τη G-πρωτεΐνη, ενεργοποιούν το ενδοκυττάριο δεύτερο αγγελιοφόρο και πυροδοτούν αλλαγές στη διεγερσιμότητα της μεμβράνης. Εμπλέκεται η ενεργοποίηση του NMDA, που αυξάνει τη συγκέντρωση του ενδοκυττάρια ασβεστίου στους νευρώνες του N.M. και ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση (PLC), που καταλήγει στο σχηματισμό προσταγλανδινών. Όπως επίσης, διεγείρουν τη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, οδηγώντας σε σχηματισμό νιτρικού οξειδίου (NO). Οι ουσίες αυτές διεγείρουν παλίνδρομα τις C ίνες, με αποτέλεσμα να μην είναι απαραίτητα τα περιφερικά ερεθίσματα για τη διατήρηση της υπερδιέγερσης. Δεν έχει διευκρινισθεί η ποσότητα και το είδος των ερεθισμάτων, που απαιτούνται για να αρχίσει η κεντρική ευαισθητοποίηση, πόσο ακριβώς διαρκεί και αν η ύπαρξη περισσότερων ερεθισμάτων θα προκαλέσει επιδράσεις μεγαλύτερης διάρκειας. Επώδυνα ερεθίσματα μικρής διάρκειας μπορούν να προκαλέσουν κεντρική ευαισθητοποίηση, η οποία διαρκεί 10-200 φορές περισσότερο από τη διάρκεια του αρχικού ερεθίσματος. Κλινικά, η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να προκληθεί, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αλλά και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

2. ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Υπάρχουν ποικίλοι ενδογενείς μηχανισμοί για την αναστολή της μεταβίβασης των αλγαισθητικών σημάτων, που γίνεται με τη μεσολάβηση ενδογενών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (ενδογενή οπιοειδή)²¹⁾ και προκαλούν ενδογενή αναλγησία.²² Οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου. Η γλυκίνη, η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, τα ενδογενή οπιοειδή και το γ αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) λειτουργούν σαν ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές.²³

Οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί προσπαθούν να μειώσουν ή και να εξαφανίσουν τον πόνο. Επίσης, έχουν τη λειτουργία να προετοιμάσουν τον οργανισμό να δεχτεί νέα βλάβη. Οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί, που σημαντικά τους κέντρα είναι οι πυρήνες του στελέχους, καταλήγουν στις I, II και V στοιβάδες του οπίσθιου κέρατος του ΝΜ, όπως και οι ανιούσες οδοί.

ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1)Αναστολή στα νωτιαία νευροτόμια-θεωρία της πύλης των Melzack και Wall (1965)

Η θεωρία αυτή αποτελεί τη σημαντικότερη έρευνα του 20 ου αιώνα στη νευροφυσιολογία του πόνου. Προτάθηκε από τους Melzack και Wall σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουν τους ενδογενείς μηχανισμούς του πόνου. Αφορά τον τρόπο με τον οποίο ένα ερέθισμα μπορεί να διαφοροποιηθεί στο επίπεδο του Ν.Μ. Η πηκτωματώδης ουσία (στοιβάδα II) του οπίσθιου κέρατος στο Ν.Μ. αποτελεί την «πύλη», από την οποία περνάει το επώδυνο ερέθισμα, για να φτάσει στον εγκέφαλο. Η εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος, αναστέλλει τους WDR νευρώνες σε άλλα επίπεδα. Η ενεργοποίηση μεγάλων προσαγωγών ινών, που εξυπηρετούν την επικριτική αισθητικότητα, αναστέλλει τη δραστηριότητα των WDR νευρών και του νωτιαιοθαλαμικού δεματίου. Στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ. υπάρχουν οι νευρώνες Τ, ή διαβιβαστικοί νευρώνες και ανασταλτικοί ενδονευρώνες, ή κύτταρα Ι. Η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων μεταβιβάζει τον πόνο σε ανώτερα επίπεδα του ΚΝΣ. Οι νευρώνες Τ δέχονται διεγερτική νύρωση από τις αλγαισθητικές ίνες, όσο και από τις παχιές εμμύελες ίνες Αβ, που μεταφέρουν μη επώδυνα απτικά ερεθίσματα. Οι εμμύλες ίνες Αβ διεγείρουν τους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες, ή κύτταρα Ι, που με τη σειρά τους αναστέλλουν τους νευρώνες Τ, που εμποδίζουν τη μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος από τις ίνες Αδ και C. Άρα, με τη διέγερση των Αβ ινών κλείνει η «πύλη» εισόδου σε επώδυνες ώσεις. Αν το ερέθισμα συνεχιστεί, αναλαμβάνουν δραστηριότητα οι Αδ και οι C ίνες, η πύλη εισόδου ανοίγει και το ερέθισμα γίνεται επώδυνο. Οι Αδ και C ίνες αναστέλλουν την ανασταλτική δράση των κυττάρων Ι και κατά συνέπεια διεγείρουν τα κύτταρα Τ.

Μία επώδυνη ώση απελευθερώνει διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές από Αδ ή C ίνες και ενεργοποιεί νευρώνες β τάξης, που μεταφέρουν την πληροφορία σε ανώτερα κέντρα. Διάμεσοι νευρώνες της πηκτωματώδους ουσίας, ενεργοποιώντας ανασταλτικούς προσυναπτικούς υποδοχείς, τροποποιούν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Η δραστηριότητα των Αβ ινών καταστέλλει την απάντηση στην επώδυνη διέγερση με απελευθέρωση GABA.

Πειραματικά, δεν έχει βρεθεί ανάλογο κύκλωμα και δεν μπορεί να εξηγήσει φαινόμενα πόνου, μετά από πλήρη απώλεια των ερεθισμάτων από την περιφέρεια.

Ανώτερα κέντρα μπορούν να ενεργοποιήσουν αυτό το σύστημα και να κλείσουν την πύλη εισόδου. Αυτοί οι μηχανισμοί εξηγούν και τον τρόπο που επιτυγχάνεται αναλγησία με το βελονισμό, το διαδερμικό ηλεκτρισμό (TENS), την πίεση. Όλες αυτές οι μέθοδοι, στόχο έχουν την ενεργοποίηση των Αβ ινών και το κλείσιμο της πύλης.

2)Υπερνωτιαία αναστολή

-κατιούσες ίνες σεροτονινεργικού συστήματος. Στις στοιβάδες I και IIo έχει βρεθεί ο υποδοχέας 5-υδρόξυ-τρυπταμίνης(5HT) σεροτονίνης-5-HT3- σε πολυάριθμους νευρώνες που θεωρούνται διάμεσοι γλουταμινεργικοί.

-κατιούσες ίνες νοραδρενεργικού συστήματος, που βρίσκονται στις στοιβάδες I και II.

Είναι πιθανό αυτές οι μονοαμίνες να μην δρουν σε επίπεδο σύναψης, αλλά σε απομακρυσμένα σημεία. Θεωρείται ότι ασκούν αναλγητική δράση, μέσω αναστολής διεγερτικών διάμεσων νευρώνων. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί παραγωγή ενδοκυττάρων δευτέρων αγγελιαφόρων και διάνοιξη διαύλων K^+ , ενώ η αναστολή τους αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Τα σώματα των νευρώνων του σεροτονινεργικού και του νοραδρενεργικού συστήματος βρίσκονται κυρίως στους εξής πυρήνες :

-Στην περιωδραγωγική φαιά ουσία-PAG

-Στον υπομέλανα τόπο-LC, που προκαλεί αναλγησία, είτε με άμεση δράση στο N.M, είτε μέσω του NRM.

-Στον μεγάλο πυρήνα της ραφής-NRM, η έλευση ενός επώδυνου ερεθίσματος σε αυτόν τον πυρήνα προκαλεί απελευθέρωση εγκεφαλινών, ή β-ενδορφινών, που με τη σειρά τους διεγείρουν τους ανασταλτικούς νευρώνες του NRM.

3)Νωτιαία αναστολή.

-Οπιοειδή

Στο στέλεχος, στο θάλαμο, στο φλοιό του εγκεφάλου, αλλά και στα οπίσθια κέρατα του N.M. εντοπίζεται σημαντικός αριθμός υποδοχέων των οπιοειδών (μ,κ,δ και ORL1). Ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Η αδενυλική κυκλάση αναστέλλεται από την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταρικού περιεχομένου της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η νευρωνική διεγερσιμότητα μειώνεται με την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων. Διαφορετικά προσδετικά μόρια, μπορούν να επάγουν διαφορετικές μεταβολές στη διαμόρφωση του υποδοχέα, οδηγώντας σε διαφορετικό ενδοκυττάριο αποτέλεσμα.

Δρουν προσυναπτικά- στο επίπεδο των αλγαισθητικών νευρώνων πρώτης τάξης- και μετασυναπτικά. Προσυναπτικά, η ένωση του υποδοχέα των οπιοειδών με τον αγωνιστή οδηγεί στην παρεμπόδιση της απελευθέρωσης των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών γλουταμινικού και νευροκινίνης. Μετασυναπτικά, προκαλεί παρεμπόδιση στην εκπόλωση των νευρώνων δεύτερης

τάξης. Στο NM, οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται σε δυναμική κατάσταση, σε συνθήκες φλεγμονής ο πληθυσμός αυξάνει, ενώ το αντίθετο παρατηρείται σε περιπτώσεις βλάβης νεύρου. Τελούν υπό την επίδραση του νευροπεπτιδίου χολοκυστοκινίνης και της δράσης του στους υποδοχείς CCK1 και CCK2, στο N.M. και κεντρικότερα.

Η αναλγησία οφείλεται σε ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων, κυρίως των μ και δρουν σε τρία επίπεδα:

1) ΥΠΕΡΝΩΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ 1-υποδοχέων

2) ΝΩΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ 2-υποδοχέων

3) ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Στον φλεγμονώδη πόνο τα οπιοειδή έχουν ισχυρή αναλγητική δράση όταν χρησιμοποιηθούν περιφερικά.

ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η έρευνα έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη της ύπαρξης αυστηρής σχέσης δράσης των ενδογενών οπιοειδών σε ειδικές θέσεις - υποδοχείς – ligands. Τα ενδογενή αυτά οπιοειδή εμπλέκονται στην επεξεργασία της επώδυνης πληροφορίας, που φτάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ, στην αντίληψη του πόνου, των καταστάσεων στρες του φόβου και της αγωνίας. Οι διαφορετικοί τύποι διαφέρουν ως προς τις πρόδρομες πρωτεΐνες τους/πεπτίδια, από τις οποίες προέρχονται, την κατανομή τους και τη χημική τους συγγένεια με τους υποδοχείς. Η ανακάλυψη 4 πρόδρομων πεπτιδίων πιστοποιεί την διαφοροποίηση καθενός ενδογενούς οπιοειδούς από τα υπόλοιπα. Αφού συντεθούν στον πυρήνα των νευρικών κυττάρων, μεταφέρονται κατά μήκος των νευραξόνων στις νευρικές απολήξεις και αποθηκεύονται στα κυστίδια ως ενεργά πεπτίδια, αφού διασπαστούν από ειδικές πρωτεάσεις.

Τα ενδογενή πεπτίδια είναι:

1) β -ενδορφίνη. Είναι ένα 31-αμινοξύ-πεπτίδιο και λειτουργεί σαν αγωνιστής για τους μ υποδοχείς. Βρίσκεται στον τοξοειδή πυρήνα του μέσου βασικού υποθαλάμου και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας στον προμήκη, με πρόδρομη πρωτεΐνη την προοπιομελανοκορτίνη (proopiomelanocortin). Η μοναδικότητα της έγκειται στο ότι η ουσία αυτή εντοπίζεται στην υπόφυση και παράγεται από την ίδια πρόδρομη πρωτεΐνη (b-lipotrotein) η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της ACTH και απελευθερώνονται μαζί ως μέρος της αντίδρασης στο stress. Επίσης, έχει ανακαλυφθεί η ενδομορφίνη 1 και 2.

2) εγκεφαλίνες. Λειτουργούν σαν αγωνιστές για τους δ υποδοχείς. Έχουν ευρύτερη κατανομή και ανιχνεύονται σε νευρωνικά συστήματα, από το φλοιό μέχρι το Ν.Μ. Προέρχονται από την πρόδρομη πρωτεΐνη προεγκεφαλίνη (proenkefalin).

3) δυνορφίνες. Δρουν σαν αγωνιστές στους κ υποδοχείς. Η μεγαλύτερη ποσότητά τους βρίσκεται στην οπίσθια υπόφυση και στον υποθάλαμο και έχουν σαν πρόδρομη πρωτεΐνη την προδυνορφίνη (prodynorphin).

4) Το 1995, ένα καινούργιο ενδογενές οπιοειδές πεπτίδιο απομονώθηκε, η **ορφανίνη ή προνοσισεπτίνη (pronociceptin/orphanin FQ-N/OFQ)**. Μειώνει τον ουδό του πόνου κάτω από ορισμένες συνθήκες και τροποποιεί τον πόνο σύμφωνα με την υποκειμενική συμπεριφοριολογική κατάσταση του ζώου, σε αντίθεση με τα άλλα ενδογενή πεπτίδια. Υπάρχει κυρίως στα κοιλιακά κέρατα του ΝΜ, ενώ σε υψηλότερα κέντρα, βρίσκεται κυρίως στα ραχιαία κέρατα. Μένουν ακόμα πολλά να ανακαλύψουμε για τη δράση αυτών των ουσιών.

ΕΝΔΟΚΑΝΑΒΒΙΝΟΕΙΔΗ

Έχουν μελετηθεί οι υποδοχείς CB1, από το 1991, οι οποίοι συνδέονται με την πρωτεΐνη Gi/Go. Μειώνουν την σύνθεση της adenyl cyclase, που οδηγεί στη μείωση της cAMP και επηρεάζουν τη λειτουργία των αντλιών ιόντων.

Οι CB2 υποδοχείς ανακλύφθηκαν το 1993, συνδέονται με τις Gi/Go πρωτεΐνες, αλλά όχι με τις αντλίες ιόντων.

2.2.Δ ΑΝΤΙΛΗΨΗ

Είναι η τελική διαδικασία, κατά την οποία η μετατροπή, η μεταβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν για να δημιουργηθεί η συναισθηματική εμπειρία, την οποία αντιλαμβανόμαστε σαν πόνο (είδος, ένταση, διάρκεια, χροιά). Βασικός παράγοντας στην διαδικασία της αναγνώρισης και αντίληψης του ερεθίσματος του πόνου είναι η ψυχολογική κατάσταση του ατόμου. Είναι μια δυναμική διαδικασία, ικανή να τροποποιηθεί και η οποία επηρεάζεται από προηγούμενες εμπειρίες. Είναι υποκειμενική και μοναδική για κάθε άνθρωπο και επενδύεται με συναισθηματική αντίδραση (θυμός, φόβος κά).

Μια λειτουργική σχέση ανάμεσα στο μηχανισμό δράσης των οπιοειδών και του σεροτονινεργικού μηχανισμού στον πόνο έχει μελετηθεί με συμπεριφοριολογικές μελέτες.³³ Τα δυο αυτά συστήματα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και δημιουργούν αλλαγές στην συμπεριφορά, όπως και στην αντίληψη του πόνου.^{34,35}

3)ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Κάθε χρόνο εκατομμύρια ασθενείς υποβάλλονται σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Ενδεικτικά στις ΗΠΑ πραγματοποιούνται 73 εκατομμύρια επεμβάσεις ετησίως και το 75% των ασθενών θα έχουν μετεγχειρητικό πόνο. Πολλές μελέτες έως σήμερα έχουν δείξει ότι, ο μετεγχειρητικός πόνος (μτχ) υποθεραπεύεται και αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Ο κυριότερος λόγος είναι η ελλιπής εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, ο φόβος για πρόκληση αναπνευστικής καταστολής, αλλά και εθισμού από την μτχ χρήση οπιοειδών. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί πρωτίστως ανθρωπιστικό καθήκον, βελτιώνει την ποιότητα αποκατάστασης των ασθενών, ενώ μειώνει και τα ποσοστά εμφάνισης χρόνιου πόνου.

Η ένταση του πόνου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με σημαντικότερο το είδος της επέμβασης, την ηλικία, το φύλλο του ασθενούς και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Η απάντηση στο στρες (stress response), που προκαλείται κατά τη διάρκεια μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων, προκαλεί μια μεταβολική και ενδοκρινική απάντηση, με τη διέγερση αισθητικών και συμπαθητικών ινών. Η τεχνική της διεγχειρητικής αναισθησίας μπορεί να επηρεάσει την απάντηση στο νευροενδοκρινολογικό stress και στον πόνο.

Η ένταση του πόνου εκτιμάται, με ένα σύστημα καταγραφής του πόνου, σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η αξιόπιστη καταγραφή του πόνου στηρίζεται στη χρήση κάποιων κλιμάκων. Οι πιο γνωστές και ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι:

1. Αριθμητική κλίμακα (NRS) - ο ασθενής εκτιμά το πόνο με βάση την αριθμητική κλίμακα από 0 (καθόλου πόνος), έως 10 (ανυπόφορος πόνος).
2. Οπτική αναλογική(VAS) - με διαβάθμιση του πόνου που αντιστοιχεί σε αριθμητική αξιολόγηση από 0-100.
3. Λεκτική αναλογική κλίμακα (VRS) - ο ασθενής εκτιμά τον πόνο επιλέγοντας μια από τις λέξεις κλίμακας 5 βαθμίδων καθόλου – λίγο – μέτρια – πολύ - ανυπόφορα.
4. Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας χρήσιμη είναι η κλίμακα Oucher, που απεικονίζει μια σειρά από χαρούμενα έως πολύ λυπημένα πρόσωπα, καθώς και εκείνη με τις χρωματικές αναλογίες κλίμακες από το πράσινο (καθόλου πόνος), έως το βαθύ κόκκινο (αφόρητος πόνος).

3.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Η γνώση της νευροανατομίας και της νευροφυσιολογίας της αγωγής των επώδυνων ερεθισμάτων, βοηθά στην κατανόηση του τρόπου δράσης των αναλγητικών και στην εκάστοτε

επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων. Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει τόσο στην υποκείμενη νόσο, όσο και στον έλεγχο του πόνου.^{4,8}

Μεγάλη πρόοδο στον τομέα της αντιμετώπισης του οξέος πόνου, μετεγχειρητικού ή μη, αλλά και του χρόνιου πόνου, αποτελεί η εφαρμογή του πρότυπου της «πολυπαραγοντικής» αναλγησίας.⁷ Θεωρούμε ότι αυτό το πρότυπο μπορεί να αναπαρασταθεί με μια πυραμίδα, στην κορυφή της οποίας βρίσκονται τα οπιοειδή, τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση του σοβαρού πόνου και στη βάση της, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η παρακεταμόλη.

Η παρακεταμόλη, με αναλγητική και αντιπυρετική δράση, διαφέρει από τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ, επειδή δρα κεντρικά κυρίως και σχεδόν καθόλου περιφερικά. Οι παρενέργειές της είναι σπάνιες στη συνήθη δόση. Μεγάλες τοξικές δόσεις προκαλούν ηπατική βλάβη. Συχνά, συνδυάζεται με οπιοειδή, για αύξηση της αναλγητικής της δράσης.

Ο ιατρός διαθέτει αρκετές κατηγορίες φαρμάκων και αρκετές τεχνικές χορήγησης, ώστε να ανακουφίζει όλες τις μορφές πόνου, αναλόγως της έντασης αυτού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: ΦΑΡΜΑΚΑ

<u>Τα ΦΑΡΜΑΚΑ</u> που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανακούφιση του άλγους είναι:
A- <u>Τα οπιοειδή</u> που αποτελούν το αποτελεσματικότερο μέσο στην αντιμετώπιση του πόνου.
B-Τα <u>μη οπιοειδή</u> αποτελούν σημαντικό κομμάτι της μετεγχειρητικής αναλγησίας με δημοφιλέστερα τα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη. Άμεσα χειρουργικά χορηγούνται ενδοφλεβίως.
Γ- <u>Επικουρικά φάρμακα</u> .

3.2.A ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Ο όρος αναφέρεται σε όλες τις ουσίες που περιέχουν όπιο. Η λέξη προέρχεται από την ελληνική λέξη «οπός», που σήμαινε χυμός και εννοούμε το φάρμακο που εξάγεται από το χυμό της παπαρούνας *Papaver somniferum*. Περιλαμβάνουν τα φυσικά προϊόντα μορφίνη, κωδεΐνη και θηβαΐνη και πολλές ημισυνθετικές ουσίες.

Η πρώτη αναφορά στο όπιο βρέθηκε στα γραπτά του Θεοφράστου, τον τρίτο αιώνα π.Χ., ενώ το Μεσαίωνα εκτιμήθηκαν πολλές από τις χρήσεις του οπίου. Το όπιο περιέχει πάνω από 20 διαφορετικά αλκαλοειδή. Στα μέσα του 19ου αιώνα ξεκίνησε η χρήση καθαρών αλκαλοειδών, αντί των ακατέργαστων σκευασμάτων.

Τα οπιοειδή προέρχονται από τον αποξηραμένο οπό (χυμός φυτού), ο οποίος συλλέγεται με εντομές από τις άωρες κωδίες του φυτού μήκων η υπνοφόρος (*papaver somniferum*). Ήδη, από

το 1973, άρχισε να γίνεται αντιληπτή η στενή σχέση δομής - δραστικότητας των οπιοειδών, που οδήγησε στο συμπέρασμα της ύπαρξης ειδικών θέσεων, ή υποδοχέων για αυτά τα φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη έρευνα, η οποία έχει επιδοθεί στην ταυτοποίηση, χαρακτηρισμό και πρόσφατα στην κλωνοποίηση και το μοριακό χαρακτηρισμό και συσχέτισή τους με τη δράση των οπιοειδών. Μετά την ανακάλυψη των υποδοχέων της μορφίνης τη δεκαετία του 70, παρουσιάστηκε αύξηση στην κατανόηση του μηχανισμού του πόνου.^{103,104}

Τα οπιοειδή ταξινομούνται ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής τους:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

1. <u>Στα φυσικά αλκαλοειδή</u> του οπίου (φαινανθρένια: μορφίνη, θηβαΐνη και βενζυλμορφίνες: παπαβερίνη, νοσκαπίνη)
2. <u>Στα ημισυνθετικά αλκαλοειδή</u> που προκύπτουν μετά από σχετικά απλή τροποποίηση του μορίου της μορφίνης όπως η κωδεΐνη. Άλλα ημισυνθετικά αλκαλοειδή είναι η ηρωίνη, η υδρομορφόνη, η οξυκωδόνη, υδροκωδόνη, διυδροκωδεΐνη, βουπρενορφίνη, ναλμπουφίνη.
3. <u>Στα συνθετικά οπιοειδή</u> : περιλαμβάνονται τα παράγωγα της φενυλπιπεριδίνης (φεντανύλη, σουλφεντανίλη, αλφεντανίλη, ρεμιφεντανίλη, μεπεριδίνη), τα παράγωγα της διφενυλεπτάλης (μεθαδόνη, προποξυφαΐνη), τα παράγωγα της μορφινάνης (λεβορφορφήνη), τα παράγωγα της βενζομορφάνης (πενταζοκίνη).
4. <u>Στα νεότερα συνθετικά οπιοειδή</u> : τραμαδόλη, ταπενταδόλη.
5. <u>Στους ανταγωνιστές</u> : ναλοξόνη, ναλτρεξόνη

Ένας άλλος διαχωρισμός με βάση την αλληλεπίδραση τους με τους υποδοχείς των οπιοειδών είναι:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3: ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ/ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

1. <u>αμιγώς αγωνιστές</u> - που χωρίζονται σε πλήρεις αγωνιστές (full agonist) και σε μερικούς αγωνιστές (partial agonist). Οι πλήρεις αγωνιστές χαρακτηρίζονται ως high efficacy, ή strong υποδοχείς των οπιοειδών, διότι χρειάζονται να καταλάβουν μικρό ποσοστό – 10 έως 20% των διαθέσιμων υποδοχέων, για να εκδηλώσουν την μέγιστη φαρμακευτική τους δράση. Αντίστοιχα, στους μερικούς υποδοχείς απαιτείται κατάληψη του 75 έως 100% των υποδοχέων για το μέγιστο αποτέλεσμα.
2. <u>ανταγωνιστές</u> (antagonist)
3. <u>με μικτή δράση αγωνιστή - ανταγωνιστή</u> (mixed agonist-antagonist). Ορισμένα οπιοειδή συμπεριφέρονται ως αγωνιστές σε κάποιους υποδοχείς και ως ανταγωνιστές σε κάποιους άλλους.

3.2. Β ΟΠΙΟΕΙΔΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Το 1973 τρεις ομάδες ερευνητών περιέγραψαν την παρουσία θέσεων δέσμευσης των οπιοειδών στο Ν.Σ. μετά από χρήση ραδιενεργών ουσιών. Βάση φαρμακολογικών πειραμάτων, υποτέθηκε ότι υπάρχουν τουλάχιστον τρεις τύποι υποδοχέων των οπιοειδών. Ο υποδοχέας μ (για τον τύπο της μορφίνης), ο κ (για τον τύπο της κετοκυκλοζοκίνης) και σ (για τον τύπο SKF 10047). Αργότερα βρέθηκε ο υποδοχέας δ και ο ϵ (για τον τύπο της ενδορφίνης). Κάθε τύπος χωρίζεται σε τουλάχιστον άλλους δυο υποτύπους, με διαφορετικά χαρακτηριστικά και ειδικές θέσεις σύνδεσης. Οι αναλύσεις *in situ* υβριδισμό έχουν δείξει ότι, υποδοχείς των οπιοειδών εκφράζονται σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ, όπως στην αμυγδαλή, στο μεσεγκεφαλικό δικτυωτό σχηματισμό, στη φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού (PAG) και στον κεφαλικό μεσοκοιλιακό προμήκη μυελό (RVM). Οι μ υποδοχείς εντοπίζονται στον εγκέφαλο και στο ΝΜ. Έχουν ταξινομηθεί ως μ_1 , μ_2 και μ_3 . Ο μ_3 υποδοχέας είναι ευαίσθητος στα αλκαλοειδή οπιοειδή, αλλά όχι στα μη οπιοειδή πεπτίδια. Βρίσκεται στα κύτταρα του ενδοθηλίου και προκαλεί αγγειοδιαστολή, μέσω της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο υποδοχέας ζ , που ανήκει στους ρυθμιστές αυξητικών παραγόντων και πάνω του δρα η μετεγκεφαλίνη. Η οποία δρα επίσης στον υποδοχέα ϵ , που σχετίζεται με την ισχυρή αναλγησία.

Έχουν βρεθεί 4 διαφορετικοί τύποι υποδοχείς cDNA, οι οποίοι σχετίζονται με την δέσμευση και ενδογενών αλλά και εξωγενών οπιοειδών. Το 1990, μετά από πολλές μοριακές μελέτες, κατέληξαν στην περιγραφή αυτών των χημικών δομών. Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στην ομάδα των GPCRs υποδοχέων (συνδεδεμένων με την G πρωτεΐνη υποδοχέων). Έχει ανακαλυφθεί ότι, η πρωτεΐνη G συνδέεται με την τρίτη ενδοκυττάρια αγκύλη των υποδοχέων των οπιοειδών. Οι υποδοχείς περιλαμβάνουν επτά διαμεμβρανικές περιοχές, που είναι χαρακτηριστικό δομικό γνώρισμα των υποδοχέων, που βρίσκονται σε σύζευξη με G πρωτεΐνες. Οι Lamberts και συνεργάτες, το 2014, απέδειξαν το ρόλο της Gao στην αλγαισθησία των οπιοειδών, νωτιαία και υπερνωτιαία.

Τουλάχιστον τρεις έρευνες γίνονται για την ανακάλυψη νέων υποδοχέων των οπιοειδών, για την εξήγηση κάποιων δράσεών τους, που δεν εμπίπτουν στις αναμενόμενες δράσεις αυτών.

3.2.Γ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ (INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISM)

Οι υποδοχείς των οπιοειδών περιλαμβάνουν διαμεμβρανικές περιοχές και βρίσκονται συνδεδεμένοι με τις ευαίσθητες στην τοξίνη του κοκκύτη G πρωτεΐνες και κυρίως τις Gi/o. Σχετίζονται με την ανασταλτική δράση, αν και σπάνια έχουν και διεγερτική δράση. Η δράση του οφείλεται στη μείωση του κυκλικού AMP, αναστέλλοντας την αδενυλ-κυκλάση (cAMP).

Ακολουθείται από τροποποίηση της δράσης των ιόντων K^+ , η οποία προκαλεί υπερπόλωση κυτταρικής μεμβράνης και αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, λόγω διέγερσης της μεμβρανικής φωσφολιπάσης C και κινασών. Αυτή η αναστολή των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{+2} (voltage gated-Ca channel) και η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου, είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων των οπιοειδών. Στην καταστολή του ρεύματος των ιόντων ασβεστίου, άλλωστε, οφείλεται και η αναστολή της μεταβίβασης του πόνου. Υπάρχει και ένας αριθμός άλλων κινασών, που εμπλέκονται, όπως η πρωτεϊνική κινάση A και η κινάση του β-αδρενεργικού υποδοχέα (βARK), που ενισχύει τις αλληλεπιδράσεις με τις β-αρρεστίνες και τη σύζευξη με τις πρωτεΐνες G και προωθεί την εσωτερίκευση των υποδοχέων. Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι, η αναλγησία ενισχύθηκε στα ποντίκια, που τους έλειπε η β-αρρεστίνη 2.

Οι αναλγητικές δράσεις, όπως αναφέραμε και πιο πάνω, οφείλονται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν άμεσα τη προσυναπτική απελευθέρωση και τη μετασυναπτική απάντηση διεγερτικών νευρομεταβιβαστών από τους αισθητικούς νευρώνες, τοπικά στο NM. Αναστέλλουν τη μετάδοση πληροφοριών στα οπίσθια κέρατα του NM και ενεργοποιούν τα κυκλώματα ελέγχου του πόνου, που κατέρχονται από τον μεσεγκέφαλο, μέσω του κεφαλικού μεσοκυλινδικού προμήκου μυελού (rostral ventromedial medulla, RVM) προς τα οπίσθια κέρατα. Μελέτες με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron emission tomography - PET scan) έχουν δείξει πως, η φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού, παίζει ρόλο στον έλεγχο του πόνου. Οι δράσεις των οπιοειδών στην PAG (Periaqueductal Gray Matter) επηρεάζουν την RVM, που τροποποιεί τη μετάδοση του πόνου στα ραχιαία κέρατα του NM, μέσω της δράσης στην κατιούσα ανασταλτική οδό. Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους μ και κ υποδοχείς τροποποιούν τη μετάδοση του πόνου. Ο μ υποδοχέας προκαλεί αναλγησία στα κατιόντα κυκλώματα ελέγχου του πόνου, με την απομάκρυνση της GABAνεργικής αναστολής των νευρώνων στην PAG και των νευρώνων RMV, που προβάλλουν στο NM.

Η δράση της ουσίας P, που απελευθερώνεται από τον πρώτο αισθητικό νευρώνα, αναστέλλεται από το μηχανισμό δράσης των ενδογενών οπιοειδών, στη ζελατινοειδή ουσία. Επίσης, μειώνουν την απελευθέρωση των ταχυκινών (tachykinins), από τους πρωτεύοντες νευρώνες, που μεταφέρουν επώδυνα ερεθίσματα στο ΚΝΣ. Αλλά, η δράση αυτών των ταχυκινών έχει μικρή λειτουργική σημασία στους μετασυναπτικούς νευρώνες, που μεταφέρουν σήματα πόνου.

Οι δράσεις των οπιοειδών στις προμηκονωτιαίες οδούς (bulbospinal) και στον πρόσθιο εγκέφαλο είναι κρίσιμες για την αναλγητική δράση αυτών. Πειραματικά μοντέλα με τη δοκιμασία φορμαλίνης (formaline test) σε ποντίκια έδειξαν ότι, ο απεγκεφαλισμός (decerebration) προλαμβάνει την αναλγησία. Η μικροένεση οπιοειδών, κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμασίας, σε περιοχές του πρόσθιου εγκέφαλου, έχει αναλγητική δράση.

Ο υπομέλας τόπος (locus ceruleus), όπου βρίσκονται αδρενεργικοί και οπιοειδείς υποδοχείς, έχει σχετιστεί με τα αισθήματα συναγερμού (alarm), πανικού, φόβου και άγχους.

Επίσης, τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία μέσω περιφερικών μηχανισμών. Τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, που διηθούν την περιοχή της φλεγμονής, μπορούν να απελευθερώσουν ουσίες παρόμοιες με τα ενδογενή οπιοειδή και δρουν στους υποδοχείς που εντοπίζονται στον πρωτεύοντα νευρώνα του πόνου (primary sensory neuron).

Η ευαισθητοποίηση στα οπιοειδή σχετίζεται με την κεντρική, παρά με την περιφερική θέση δράσης. Οι ασθενείς αναφέρουν ότι, ενώ ο πόνος υπάρχει, νοιώθουν πιο άνετα και διαφέρει η συναισθηματική απάντηση. Η ένταση του ερεθίσματος είναι ο παράγοντας που καθορίζει την ποιότητα της αναλγησίας. Επίσης, ο νευροπαθητικός πόνος δεν απαντά στα οπιοειδή. Υπάρχουν πειράματα σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα, που αποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορών στην συμπεριφορά των οπιοειδών, ανάλογα με το φύλο.

4) ΜΟΡΦΙΝΗ:ΙΣΧΥΡΟ ΟΠΙΟΕΙΔΕΣ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ήταν το 1806, όταν ο Serturmer απομόνωσε μια καθαρή ουσία στο όπιο, που την ονόμασε μορφίνη, από το θεό Μορφέα, τον αρχαίο Έλληνα θεό του ύπνου. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μέτριου έως έντονου πόνου. Είναι το οπιοειδές σημείο αναφοράς, με το οποίο μετρώνται και αξιολογούνται τα αναλγητικά και η δοσολογία τους. Τροποποιεί τις ορμονικές απαντήσεις στο χειρουργικό τραύμα, κατά δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Επίσης, προλαμβάνει την απελευθέρωση της ACTH, καταστέλλει τις χειρουργικά προκαλούμενες αυξήσεις στην κορτιζόλη και μειώνει την υποφυσιο-επινεφριδιακή απάντηση στο χειρουργικό stress. Ενδεχομένως αυξάνει ορισμένες ορμόνες απάντησης στο stress, λόγω αύξησης της ισταμίνης και απελευθέρωσης κατεχολαμινών, από τις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων.

Σε πειραματικό μοντέλο κουνελιών, η μορφίνη παρατείνει τη διάρκεια δυναμικού ενεργείας, αυξάνοντας το ρεύμα Ca^{++} στους διαύλους L, μέσω δράσης στους υποδοχείς δ και κ. Επίσης, αυξάνει το ρεύμα K^{+} και υπερπολώνει το δυναμικό ηρεμίας. Σε πειραματικό δείγμα από καρδιές ανθρώπων, η μορφίνη μειώνει την δύναμη της ισομετρικής συστολής. Σε καρδιές ποντικών, μέσω της ενεργοποίησης οπιοειδικών υποδοχέων, η μορφίνη παράγει όψιμη προγύμναση (late preconditioning) - καρδιοπροστασία (cardioprotection), 24 ώρες μετά από την χορήγηση της μορφίνης. Η μεταγύμναση (postconditioning) αυξάνεται με την συγχορήγηση μορφίνης με αναισθητικούς παράγοντες, μέσω της ενεργοποίησης της φωσφορικής κινάσης και των οπιοειδικών υποδοχέων. Προκαλεί αγγειοδιαστολή λόγω ενεργοποίησης του υποδοχέα μ_3 , όπως εξηγήσαμε πάρα πάνω.

Η αύξηση της ισταμίνης, μετά από χορήγηση μορφίνης, οδηγεί σε θετική χρονότροπο και ινότροπο δράση.

4.2 Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης των οπιοειδών είναι ίδιος για όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Η φαρμακευτική τους δράση παρέχεται με επανακατανομή και ηπατικό

μεταβολισμό. Οι παράμετροι της φαρμακοκινητικής αλλάζουν ανάλογα με τη ηλικία και τυχόν συνοδά νοσήματα των ασθενών.

Η μορφίνη εμπλέκεται στην αλγαισθησία, στην ανταμοιβή και κινητικό ερεθισμό, μέσω των μ υποδοχέων. Η μέγιστη δράση της ασκείται στο ΚΝΣ με μεικτή διεγερτική και κατασταλτική δράση. Η κατασταλτική αυτή δράση ελαττώνει τη δυνατότητα του ασθενούς για συγκέντρωση και εξασθενεί τη φυσική ανταπόκριση και νοητική αντίδραση. Επικρατεί μια κατάσταση ευφορίας στον ασθενή με εξαφάνιση προκαταλήψεων και φόβων από τους ασθενείς. Το αναπνευστικό κέντρο καταστέλλεται λόγω μείωσης της ευαισθησίας σε ερεθίσματα του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) και οδηγεί σε εγκεφαλική αγγειοδιαστολή. Έχουμε ερεθισμό των χημειουποδοχέων του εμέτου και του παρασυμπαθητικού τμήματος των οφθαλμοκινητικών πυρήνων που οδηγεί σε ναυτία και εμετό και μύση της κόρης του ματιού, αντίστοιχα. Υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν σπασμούς και ερεθισμό του πνευμονογαστρικού, με κλινική εικόνα υπότασης και βραδυκαρδίας, δυσκοιλιότητα και κατακράτηση ούρων. Η μέγιστη αναπνευστική καταστολή μετά από χορήγηση μορφίνης είναι βραδύτερη από ότι μετά χορήγηση φεντανύλης.

Η από του στόματος χρήση (per os) χρησιμοποιείται κυρίως σε χρόνιο καρκινικό πόνο, με σταδιακή αύξηση της δόσης. Αρχικά, χρησιμοποιούνται άμεσης απελευθέρωσης χάπια μορφίνης και αφού σταθεροποιηθεί η δόση, μετατρέπεται σε ισοδύναμη δόση μορφίνης βραδείας απελευθέρωσης διαιρούμενη σε δόσεις ανά 8ωρο ή 12ωρο. Η rescue dose θα πρέπει να είναι το 1/6 της ημερήσιας δόσης της μορφίνης. Η μορφίνη απορροφάται από το πεπτικό και περίπου τα 2/3 της δόσης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία.

4.2.α Αναπνευστική επίδραση

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων μ και δ εμπλέκεται στην αναπνευστική καταστολή των οπιοειδών και πειραματικά έχει προταθεί ότι, εξαρτάται από διαφορετικό μηχανισμό, από αυτόν που εμπλέκεται στην αναλγησία. Κυρίως, η αναπνευστική καταστολή οφείλεται σε άμεση δράση στα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους. Πολλοί παράγοντες, όπως η δόση, η ηλικία, η νεφρική λειτουργία επηρεάζουν το εύρος και τη διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής. Η υποκαπνία/υπεραερισμός μπορεί να προκαλέσει παροδική άπνοια ακόμα και σε μικρές δόσεις οπιοειδών, λόγω οξέων μεταβολών στον ουδό της άπνοιας. Χαρακτηριστική είναι η όψιμη αναπνευστική καταστολή που, ενδεχομένως, οφείλεται σε απότομη αύξηση στη αιμάτωση των σκελετικών μυών μετά επαναθέρμανση ή κίνηση. Επίσης, μειώνουν την κεντρική αναπνευστική ώση (central ventilator drive) και καταστέλλουν τα αντανακλαστικά των ανώτερων αεραγωγών και της κατώτερης αναπνευστικής οδού, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός. Έχει και άριστες αντιβηχικές δράσεις. Έχει κατασταλτική δράση στη κίνηση των κροσσών επιθηλίου της τραχείας, χωρίς να δρα στη συχνότητα κίνησης των κροσσών του ρινικού επιθηλίου.

4.2.β Καρδιαγειακή επίδραση

Οι νευρώνες και οι οπιοειδικοί υποδοχείς που περιέχουν εγκεφαλίνη κατανέμονται στο μονήρη πυρήνα και στο παραβραχιακό πυρήνα. Παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αιμοδυναμική ρύθμιση της έκκρισης της βαζοπρεσίνης. Επίσης, η πλαγιοκοιλιακή φαιά ουσία, γύρω από τον υδραγωγό, είναι σημαντικό κέντρο και για την αναλγησία και για την αιμοδυναμική σταθερότητα. Πειραματικά, η έγχυση μ αγωνιστών στο ΚΝΣ, προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία, που προκαλείται από τον ερεθισμό του κεντρικού πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Ενισχύουν το ΠΝΣ και καταστέλλουν το ΣΝΣ. Στην καρδιακή αγωγιμότητα δεν δρουν σχεδόν καθόλου και στο σύνολο τους έχουν αντιαρρυθμική δράση. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών πειραματικά δρουν περισσότερο αντιαρρυθμικά σε σχέση με τους αγωνιστές. Επίσης η δράση τους μιμείται την ισχαιμική προγύμναση (ischemic preconditioning). Η διέγερση των οπιοειδικών υποδοχέων προκαλεί μείωση του μεγέθους του εμφράγματος παρόμοια με αυτή που προκαλείται από την ισχαιμική προγύμναση (μέσω των κ και δ υποδοχέων). Στη στεφανιαία κυκλοφορία δεν έχουν σημαντική επίδραση, ούτε στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου. Μόνο σε υψηλές δόσεις φεντανύλης καταστέλλεται το αντανεκλαστικό των τασεοϋποδοχέων (baroreceptor reflex response), σε έγχυση επί του καρωτιδικού κόλπου. Επίσης, το οφθαλμοκαρδιακό αντανεκλαστικό (oculocardiac reflex) αυξάνεται με την χορήγηση οπιοειδών διεγχειρητικά σε επεμβάσεις διόρθωσης στραβισμού. Επίσης, επιδρούν στην πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία, μέσω των α1B υποδοχέων, οπιοειδικών υποδοχέων και στην καταστολή της διέγερσης της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου.

Ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αρνητική ινóτροπη δράση των οπιοειδών στη καρδιά οφείλονται σε μη οπιοειδικούς υποδοχείς.

4.2.γ Νευροφυσιολογικές επιδράσεις

Τα οπιοειδή παρουσιάζουν φαινόμενο οροφής (ceiling effect), που σημαίνει ότι, οι αυξανόμενες δόσεις μετά από ένα όριο, δεν επηρεάζουν περαιτέρω το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ). Μελέτες έχουν δείξει ότι, η υπνωτική δράση της προποφόλης, ενισχύεται από αναλγητικές συγκεντρώσεις οπιοειδών. Μελέτες προτείνουν ότι οι διεγερτικές δράσεις των οπιοειδών σχετίζονται με τη σύζευξή τους με τους καταρράκτες της ενεργοποιούμενης από το μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης. Η νευροενεργοποίηση περιοχών του μεταιχμιακού συστήματος, από την περιεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών, μπορεί να παίζει ρόλο στη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία. Γενικά προκαλούν μέτριες ελαττώσεις στον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό (CMR) και στην ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure, IBP). Επίσης, μειώνουν την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), όταν συνδυάζονται με N₂O. Σε διάφορα πειραματικά μοντέλα, βρέθηκε ότι, τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή, έχουν μικρή επίδραση στη διάμετρο της χοριοειδούς αρτηρίας. Η νευροδιέγερση και η εστιακή επιληπτική δραστηριότητα, που προκαλούν τα οπιοειδή, οδηγούν σε αυξήσεις στο μεταβολισμό του εγκεφάλου. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, η ενεργοποίηση των δ υποδοχέων αυξάνει το χρόνο επιβίωσης κατά τη διάρκεια θανατηφόρου υποξίας, όπως και η ενεργοποίηση των κ υποδοχέων δρα νευροπροστατευτικά σε μοντέλο εστιακής ισχαιμίας.

Μπορούν να αυξήσουν το μυϊκό τόνο και να προκαλέσουν μυϊκή δυσκαμψία. Ακόμα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο μηχανισμός, αλλά διερευνάται ένας κεντρικός μηχανισμός με ενεργοποίηση των κεντρικών μ υποδοχέων, ενώ οι $\delta 1$ και $\kappa 1$ υποδοχείς μπορούν να εξασθενήσουν το φαινόμενο αυτό. Όλοι οι αγωνιστές των μ και κ υποδοχέων προκαλούν μύση της κόρης του ματιού, μέσω διεγερτικής δράσης στα παρασυμπαθητικά νεύρα. Προκαλούν φλοιώδη αναστολή του πυρήνα των Edinger-Westphal. Επίσης, τα οπιοειδή μειώνουν το θερμορυθμιστικό ουδό. Μέσω κεντρικού μηχανισμού, που εμπλέκει τους υποδοχείς μ , μπορεί να εμφανιστεί κνησμός μετά από χορήγηση υπαραχνοειδώς ή επισκληριδίως μορφίνης. Έχει προταθεί σαν θεραπευτικό μέσο η χρήση οντανσερετόνης και δροπεριδόλης και οι ανταγωνιστές των οπιοειδών, που ωστόσο αντιστρέφουν και την αναλγητική τους δράση.

4.2.δ Ενδοκρινολογική Επίδραση

Τα οπιοειδή μειώνουν την απάντηση στο stress, τροποποιώντας την αίσθηση του πόνου σε διάφορα επίπεδα του νευροάξονα-υποθάλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα και επηρεάζοντας τις κεντρικώς διαμεσολαβούμενες νευροενδοκρινικές απαντήσεις. Η σουφεντανίλη είναι το οπιοειδές που τροποποιεί επιτυχώς τις απαντήσεις στο stress, βελτιώνει την έκβαση και σε διάφορες κλινικές μελέτες μείωσε την επίπτωση της ηλεκτροκαρδιογραφικώς διαπιστούμενης ισχαιμίας.

4.2.ε Νεφρικές και ουροδυναμικές επιδράσεις

Η διέγερση των μ υποδοχέων οδηγεί σε αντιδιουρητική δράση (κατακράτηση ούρων) και μείωση της απέκκρισης των ηλεκτρολυτών. Ο μηχανισμός δεν είναι απόλυτα γνωστός, αλλά σε κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι, τα οπιοειδή μεταβάλλουν την αίσθηση της κύστης και κάποια οπιοειδή προκαλούν σύσπαση του εξωστήρα. Ενδεχομένως παίζουν ρόλο και περιφερικοί μηχανισμοί στη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.

4.2. στ Γαστρεντορολιγές επιδράσεις

Προκαλούν μείωση στην κινητικότητα του γαστρεντερολογικού. Οι υποδοχείς κ ρυθμίζουν τη χολινεργική διαβίβαση στο μυεντερικό πλέγμα. Με την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων η γαστρική κένωση καθυστερεί, λόγω υπερνωτιαίων (πνευμονογαστρικό), νωτιαίων και περιφερικών μηχανισμών. Ο μηχανισμός που δρουν στο γαστρικό σωλήνα είναι ανεξάρτητος από τους οπιοδικούς υποδοχείς, όπως έχουν αποδείξει πειραματικές μελέτες. Η μορφίνη, προάγει τη διομετάθεση (translocation) εντερικών μικροοργανισμών. Στο έντερο οι δράσεις είναι πολύπλοκες, η μορφίνη μπορεί να αυξήσει την περισταλτικότητα του εντέρου, πριν μειώσει την κινητικότητά του. Στα ποντίκια, η μορφίνη επισκληριδίως ή ενδοπεριτοναϊκώς, μετριάξει την αναστολή της κινητικότητας του εντέρου, που προκαλεί η ισχαιμία.

Όλοι οι αγωνιστές των οπιοειδών προκαλούν αύξηση στην πίεση του χοληδόχου πόρου και στον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά, όλες οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν καταλήξει στην ελάχιστη κλινική σημασία αυτής της επίδρασης. Μέσω των δ υποδοχέων, στη ζώνη των χημειοϋποδοχέων στον προμήκη, οδηγούν σε ναυτία και έμετο. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι, οι αγωνιστές των κανναβινοειδών καταστέλλουν τη ναυτία και τον έμετο από οπιοειδή, ενεργοποιώντας τον υποδοχέα CB1 των κανναβινοειδών.

4.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Τελευταίες μελέτες σε knock-out mice/ποντίκια, στα οποία ένα συγκεκριμένο γονίδιο έχει απενεργοποιηθεί με μοριακές και βιολογικές μεθόδους, μας έχουν βοηθήσει στην κατανόηση των συγκεκριμένων ρόλων των οπιοειδών υποδοχέων. Στα ποντίκια, που είναι knock-out για τον μ υποδοχέα, δεν παρατηρήθηκε αναπνευστική καταστολή, αναλγησία, απόσυρση (withdrawal) και ανταμοιβή (reward effect). Επίσης, εξαλείφονται η αναπνευστική καταστολή και η αναλγητική δράση της κεταμίνης. Η MAC (ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση) είναι ψηλότερη σε αυτά τα ποντίκια. Σε knock-out ποντίκια του υποδοχέα δ σημειώνονται μειωμένες αναλγητικές δράσεις των οπιοειδών στο επίπεδο του NM. Αντίστοιχα, σε knock-out ποντίκια για τον υποδοχέα κ , που εξαλείφει τις αναλγητικές, αποτρεπτικές (aversive) και υποκινητικές (hypolocomotive) δράσεις των κ υποδοχέων και επάγει υπερεισθησία στη δοκιμασία της κοιλιακής σύσπασης (abdominal constriction test), μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο κ υποδοχέας εμπλέκεται στην αντίληψη του σπλαγχνικού χημικού πόνου (visceral chemical pain). Σε knock-out ενδορφίνης, η μορφίνη προκαλεί αναλγησία, αλλά δεν έχουμε την εμφάνιση αναλγησίας προκαλούμενης από το stress, που είναι αναστρέψιμη από τη ναλοξόνη. Σε knock-out προεγκεφαλίνης, τα ποντίκια είναι αγχώδη και επιθετικά. Τα μεταλλαγμένα ποντίκια (mutant mice) δείχνουν σημαντικές διαφορές στον έλεγχο των υπερνωτιαίων, αλλά όχι των νωτιαίων απαντήσεων.

Η δράση της μορφίνης σχετίζεται με την ενεργοποίηση των υποδοχέων μ (MOR), που βρίσκονται στο κεντρικό και περιφερικό NA, αλλά και σε περιφερικούς ιστούς. Η μικροένεση μορφίνης μέσα στο PAG, ή η άμεση ηλεκτρική διέγερση της περιοχής αυτής, προκαλεί αναλγησία, που μπορεί να αποκλεισθεί με ναλοξόνη. Σε πειραματικό μοντέλο πόνου η αναλγησία, που προκαλείται από τη συστηματική χρήση μορφίνης, τόσο στο κτύπημα της ουράς, όσο και στη δοκιμασία της φορμαλίνης, διαταράσσεται, είτε με δημιουργία βλάβης, είτε με αναστρέψιμη απενεργοποίηση του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, οι δράσεις των οπιοειδών στον πρόσθιο εγκέφαλο συμβάλλουν στην αναλγησία κατά της ιστικής βλάβης, καθώς και στα επώδυνα ερεθίσματα οξείας φάσης (acute phase nociception). Όταν η μορφίνη χορηγηθεί σε φυσιολογικό άνθρωπο χωρίς πόνο, η εμπειρία είναι δυσάρεστη. Έχει βρεθεί ότι, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μορφίνης μαζί με ΜΣΑΦ (κετοπροφένη, μεταμιζόλη) και παρακεταμόλη, είχε αναλγητική δράση σε πειραματικά μοντέλα με ασετικό οξύ (acetic acid writhing test).²⁴ Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, η ενδοαρθρική έγχυση μορφίνης έχει δοσοεξαρτώμενο, αλλά ήπιο αναλγητικό αποτέλεσμα.

Οι Koob και συνεργάτες θεώρησαν ότι, η απελευθέρωση ντοπαμίνης στο επίπεδο του επικλινούς πυρήνα (nucleus accumbens, NAcc), εμπλέκεται στο αίσθημα ανταμοιβής, αλλά και στον εθισμό της μορφίνης. Σε αυτό το ανατομικό σημείο βρίσκονται και οι τρεις υποδοχείς των οπιοειδών. Θεωρείται ότι σχετίζονται και οι τρεις σε αυτό το αίσθημα ανταμοιβής και κινήτρου. Χορήγηση 4 mg μορφίνης ενδοφλεβίως, μετά από μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional MRI), έδειξαν αλλαγές του μηνύματος σε περιοχές ανταμοιβής στον επικλινή πυρήνα, την αμυγδαλή, τον κορχομετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο και μείωση των σημάτων εκπομπής

σε περιοχές του φλοιού, όπως ακριβώς δρουν και τα υπναγωγά αναισθητικά (προποφόλη/μιδαζολάμη).

Η έγχυση μορφίνης στην ανώνυμη ουσία (substantia innominate), ή η ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης, ελαττώνει σημαντικά την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό αρουραίου, κάτι που ίσως εξηγεί τη δράση των οπιοειδών στο συνειδησιακό επίπεδο. Οι Marquez και συνεργάτες δημοσίευσαν μια μελέτη για το ρόλο των εγκεφαλινών στην κινητική ευαισθητοποίηση και την ανοχή στην μορφίνη. Η μορφίνη μετά από υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο έγχυση μπορεί να προκαλέσει τονικοκλωνική δραστηριότητα.

Νέες μοριακές μελέτες έχουν δημοσιευτεί που υποστηρίζουν ότι η μορφίνη αναστέλλει το ρεύμα Na^+ στο μυοκάρδιο, χωρίς να εμπλέκεται ο μηχανισμός των οπιοειδών υποδοχέων. Επίσης, αναστέλλει άμεσα τον υποδοχέα NMDA και αναστέλλει ανταγωνιστικά τον υποδοχέα 5-HT₃. Εμπλέκεται άμεσα και έμμεσα με τη κινητικότητα του γαστρεντερολογικού σωλήνα, με το σπλαγχνικό πόνο, τη ναυτία και τον έμετο.

Μια in vitro μελέτη σε λεπτές τομές παρεγκεφαλίδας αρουραίων, έδειξε ότι, η προχορήγηση (pretreatment) μορφίνης, προσφέρει οξεία νευροπροστασία, λόγω ενεργοποίησης των δ υποδοχέων, των διαύλων K^+ και της παραγωγής ελευθέρων ριζών στα μιτοχόνδρια.

4.4.ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η χρήση μορφίνης αντενδείκνυται σε βαρεία ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Στη νεφρική ανεπάρκεια οι ισχυρές κατασταλτικές δράσεις του μεταβολίτη της, μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M6G) γίνονται εντονότερες με την άθροισή του.

4.5 ΑΝΟΧΗ-ΕΘΙΣΜΟΣ-ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ

Η χρόνια έκθεση των οπιοειδών υποδοχέων σε αγωνιστές, οδηγεί σε κυτταρικούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς, που ενδεχομένως εμπλέκονται σε αυτά τα φαινόμενα. Σε αυτούς τους μηχανισμούς, ενδεχομένως, εμπλέκονται γενετικοί, κυτταρικοί και μοριακοί παράγοντες.

4.5. Α. ΑΝΟΧΗ(OPIOID TOLERANCE)

Η χρόνια χρήση ενός οπιοειδούς οδηγεί σε προσαρμογή και προοδευτική μείωση της ισχύος, με αποτέλεσμα να χρειάζεται αύξηση της δόσης για το δεδομένο επιθυμητό αναλγητικό αποτέλεσμα. Αυτό ονομάζεται ανοχή (tolerance) και οφείλεται σε βιοχημική αλλαγή του υποδοχέα των NMDA (N-methyl-D-aspartate). Στον υπομέλανα τύπο, η μακροχρόνια έκθεση στα οπιοειδή προκαλεί αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης A και ρύθμιση προς τα άνω (upregulation) της οδού του cAMP. Η ανοχή σε μοριακό επίπεδο οφείλεται σε υπερενεργοποίηση της δράσης της αδενυλικής κυκλάσης, σε αντίθεση με τη μείωση στη δράση της σε οξεία χρήση οπιοειδών. Κεντρικοί υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptor) εμπλέκονται στην νευρωνική ανάπτυξη, που έχει πολλά κοινά σημεία με το μηχανισμό ανοχής των οπιοειδών. Οι Pasternak GW και συνεργάτες

απέδειξαν ότι, οι αναστολείς της συνθετάσης του NO και ανταγωνιστές των NMDA, μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση, ή αναστροφή του φαινομένου της ανοχής. Ο συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων (κεταμίνη, αμανταδίνη, δεξτρομεθορφάνη) με ένα οπιοειδές, βοηθάει στην μείωση αυτού του φαινομένου. Ο Borgland δημοσίευσε την ανάγκη εναλλαγής των οπιοειδών (opioïd rotation), όταν εμφανίζεται αυτό το φαινόμενο και η εξήγησή του βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο, στην μείωση της ικανότητας σύνδεσης με την G πρωτεΐνη, λόγω απευαισθητοποίησης και αλλαγών στο επίπεδο του υποδοχέα (ενδοκύττωση από κινάσες και προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων). Επίσης, παρατηρείται διασταυρούμενη ανοχή (cross tolerance), δηλαδή η εκδήλωση του φαινομένου της ανοχής σε ένα οπιοειδές σημαίνει ανοχή και σε άλλα οπιοειδή. Η στοχευμένη χορήγηση οπιοειδών (target controlled) δεν οδηγεί σε ανοχή. Η ανοχή στη μορφίνη αναπτύσσεται γρήγορα στα νεαρά ποντίκια και αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η γήρανση σχετίζεται με το φαινόμενο της ανοχής. Στα ποντίκια, μετά από απόσυρση από τη μορφίνη, έχουμε άνω ρύθμιση (up-regulation) της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX2).

4.5.B.ΕΞΑΡΤΗΣΗ (OPIOID DEPENDENCE)

Αποτελεί μια φυσιολογική αντίδραση στην χρόνια χορήγηση των οπιοειδών. Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών οδηγεί σε υπερτροφία των επινεφριδίων και διαταραχές των κορτικοειδών. Σε ασθενή με οξεία υπερδοσολογία οπιοειδών μπορεί να αναστραφεί τους με τον ανταγωνιστή των οπιοειδών, τη ναλοξόνη. Οι αγωνιστές των μ και των δ υποδοχέων προκαλούν εξάρτηση. Το φαινόμενο έχει μελετηθεί κυρίως στους μ -υποδοχείς. Η ενεργοποίηση των δ υποδοχέων ενισχύει την εξάρτηση από τους μ αγωνιστές, ενώ αντίθετα η διέγερση των κ υποδοχέων καταστέλλει την φυσική και ψυχική εξάρτηση, που προκαλείται από τους μ και δ υποδοχείς. Σε μοριακό επίπεδο εμφανίζονται αλλαγές στα μόρια μεταφοράς της G πρωτεΐνης, στην αδενυλκυκλάση, στις κινάσες A και C, στους υποδοχείς NMDA, μέσα στον υπομέλανα τόπο. Σε περίπτωση απότομης διακοπής των οπιοειδών, ή σε χορήγηση ενός ανταγωνιστή, εμφανίζεται το φαινόμενο αποστέρησης (withdrawal).

Ενώ η εξάρτηση είναι μια φυσιολογική αντίδραση, που παρατηρείται σε χρόνια χρήση οπιοειδών, σε συναισθηματικά ασταθείς ασθενείς, μπορεί να αναπτυχθεί εθισμός (opioïd dependence) στα οπιοειδή, μετά από χρήση μορφίνης για 10 ημέρες και σε συναισθηματικά σταθερούς, γύρω στις 25 ημέρες. Μετά την εγκατάσταση της εξάρτησης, τα στερητικά κλινικά σημεία εμφανίζονται μέσα σε 15-20 ημέρες, με αιχμή στις 2 με 3 ημέρες και ύφεση σε 10-14 ημέρες. Κλινικά, στο στερητικό σύνδρομο μπορούν να εμφανιστούν: από καταστολή έως παραλήρημα, ανορεξία, ευερεθιστότητα, ναυτία, τρόμος, ταχυκαρδία, υπερτασική κρίση, κοιλιακές κράμπες. Υποχωρεί με την χρήση αγωνιστών οπιοειδών.

4.5.Γ. ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ-HYPERALGESIA

Σε πειραματικά μοντέλα, εμφανίζεται μετά από επαναλαμβανόμενη, ή συνεχή έγχυση οπιοειδών και σχετίζεται με την ανοχή. Οφείλεται στην ευαισθητοποίηση του NM στο γλουταμικό οξύ και την ουσία P. Η χολοκυστοκινίνη, η σεροτινίνη και το σύστημα NMDA-μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη οξείας ανοχής. Στον άνθρωπο, η υπεραλγησία μετά από χορήγηση ρεμιφεντανίλης μπορεί να αποτραπεί με την χορήγηση παρεκοξίμπης (COX2) πριν την έγχυση της. Σε πειραματικό μοντέλο ποντικών, ενεπλάκει το

γονίδιο β_2 αδρενεργικού υποδοχέα. Χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες για να διευκρινιστεί πλήρως το φαινόμενο αυτό στον άνθρωπο.

4.6 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Ο αναισθησιολόγος Bonica J, ήταν ο πρώτος που αντιλήφθηκε την αναγκαιότητα πολυεπίπεδης αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου. Η πρώτη πολυπαραγοντική παροχή υπηρεσιών τέθηκε σε εφαρμογή στο Tacoma General Hospital και στη συνέχεια στο University of Washington. Το 1982, η παγκόσμια οργάνωση υγείας πρότεινε την κλίμακα για την αντιμετώπιση του πόνου.

Το 2009 οι Mirand και Pinardi δημοσίευσαν την συνεργική δοσοεξαρτώμενη δράση της με τα ΜΣΑΦ μετά από ενδοραχιαία χορήγησή τους. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες, που αναφέρουν ότι, αυτή η συνεργική δράση οφείλεται σε κεντρική δράση, σε νωτιαία και υπερνωτιαία κέντρα. Επίσης, τόνισαν τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων των CGRP υποδοχέων, με την εμφάνιση του φλεγμονώδη πόνου. Επίσης, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την συνεργική δράση της μορφίνης με την νευροπροστατευτική ουσία l-metyl-1,2,3,4 - tetrahydroisoquinoline , μια ενδογενή ουσία του ΚΝΣ των θηλαστικών και των ανθρώπων.



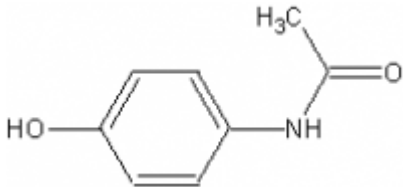
5) ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ/

ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ

5.1 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ακεταμινοφαίνη/ παρακεταμόλη (acetaminophen, N-acetyl-para-aminophenol, PARA) χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη πάνω από έναν αιώνα, αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός. Το 1878 ανακαλύφθηκε από τον Morse και το 1894 χρησιμοποιήθηκε κλινικά από έναν γερμανό φυσιολόγο, τον Joseph von Mering²⁸ ένα νέο παυσίπονο και αντιπυρετικό φάρμακο, η παρακεταμόλη, ή ακεταμινοφαίνη, όπως είναι ευρέως γνωστή στις ΗΠΑ.²⁹ Αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη της ακετανιλίδης στον άνθρωπο. Το 1893 αποσύρθηκε γιατί κατηγορήθηκε για μαθαιμοσφαιριναιμία.³⁰ Αλλά το 1948 αποδείχθηκε από τους Axelrod Julius και τον Bernard Brodie ότι, ένας άλλος μεταβολίτης ήταν υπεύθυνος, η φαινυλντριξαλαμίνη (phenylhydroxylamine)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1: ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ

 Παρακεταμόλη (Acetaminophen)	
4- (Acetyl-amino)phenol	
<u>Αριθμός CAS</u> [103-90-2]	<u>Κώδικας ATC</u> N02BE01
Χημικός τύπος	C ₈ H ₉ NO
<u>Μοριακό βάρος</u>	151.17
<u>Βιολογική διαθεσιμότητα</u>	σχεδόν 100%
Μεταβολισμός	ηπατικός
<u>Μισή ζωή αποβολής</u>	1-4 ώρες
<u>Απέκκριση</u>	νεφρική
<u>Κατηγορία εγκυμοσύνης</u>	B (ΗΠΑ) A (Aus)
Σωματικές ιδιότητες	
Σημείο τήξης	169°C
Πυκνότητα	1.263 γ/εκ.τ. ³
<u>Διαλυτότητα ύδαρ</u>	1.4 g/100 ml. (20°C) επίσης διαλυτή ουσία μέσα αιθανόλη
<u>Αριθμός RTECS</u>	AE420000

Το 1948 αμερικανοί επιστήμονες επανέφεραν πάλι την ακεταμινοφαίνη/παρακεταμόλη στην αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, με την εμπορική ονομασία Tylenol και, το 1953 στη Βρετανία, με την εμπορική ονομασία Panadol θέλοντας να αντικαταστήσουν την phenacetin, που παρουσίαζε νεφροτοξικότητα.^{27,30} Από τότε είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο αναλγητικό και αντιπυρετικό και περιλαμβάνεται σε όλα τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης οξέως και χρόνιου πόνου, σε συνδυασμό με άλλες αναλγητικές ουσίες. Παρουσιάζει ελάχιστες επιπλοκές, όταν χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις.^{30,89} Αν και η ακεταμινοφαίνη δεν έχει αντιφλεγμονώδη δράση, στις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές, παρουσιάζεται σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

Είναι ασθενής βάση, που εισχωρεί στο ΚΝΣ και εξασφαλίζει υψηλή συγκέντρωση σε όλο το σώμα.

5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ



Η συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος έχει απόλυτη σχέση με τη θεραπευτική δόση. Η αναλγητική της δράση δεν σχετίζεται με τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος.¹⁰⁵

Έχει βιοδιαθεσιμότητα 60-90% σε λήψη από το στόμα (per os) και ο χρόνος έναρξης της δράσης της είναι 15-30 min. Δεν φαίνεται να έχει ceiling effect-οροφή.

5.2.α Απορρόφηση

Η ακεταμινοφαίνη απορροφάται από το στομάχο και το ανώτερο τμήμα του εντέρου. Η μέγιστη τιμή στο πλάσμα, μετά από θεραπευτική δόση είναι οι 1-2 ώρες, ενώ μετά από τοξική δόση η μέγιστη τιμή στο πλάσμα είναι μετά από 2-4 ώρες.

5.2 β ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ-ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κατά 96% στο ήπαρ και κατά 2-4 % αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα. Οι δυο κύριοι μηχανισμοί μεταβολισμού οδηγούν στην παραγωγή ανενεργών γλυκουρονικών καιθειικών εστέρων, που αποβάλλονται από τα ούρα. Ένα μικρό ποσοστό 5% μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450-CYP2E1 και καταλήγει στο σχηματισμό ενός οξειδωτικού αλκυλιωτικού ενεργού μεταβολίτη: N-ακετυλ-P-βενζοκινονιμίνη (NAPQI). Σε θεραπευτικές δόσεις ακεταμινοφαίνης, ο μεταβολίτης αυτός σχηματίζεται σε μικρή ποσότητα και συνδέεται με τη γλουταθειόνη του ήπατος, χάνοντας την τοξικότητά του (φυσιολογική οδός αποτοξίνωσης σε λήψη θεραπευτικών δόσεων). Επί ανεπάρκειας της γλουταθειόνης, μπορεί να προκληθεί σοβαρή ηπατική βλάβη. Οι Graham and Scott έχουν δημοσιεύσει ότι, ο μεταβολισμός της ακεταμινοφαίνης, οδηγεί σε μείωση της γλουταθειόνης, όπως επίσης και στην αναστολή ενός συνενζύμου, που εμπλέκεται στην παραγωγή προσταγλανδινών.³⁰ Μετά από λήψη μεγάλης δόσης παρακεταμόλης, τα αποθέματα γλουταθειόνης του ήπατος εξαντλούνται και, ο μεταβολίτης που πλεονάζει, εκδηλώνει την ηπατοτοξική δράση. Το ειδικό αντίδοτο που υπάρχει είναι η N-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC). Η NAC υδρολύεται σε κυστεΐνη, που είναι και η πρόδρομη ουσία για σύνθεση γλουταθειόνης. Η δόση φόρτισης είναι 140 mg/kg, σε αραιώση σε εύγευστο υγρό και η επαναλαμβανόμενη δόση 70 mg/kg, κάθε 4 ώρες. Η max δόση είναι 17 δόσεις, σε 72 ώρες. Το καλύτερο αποτέλεσμα επέρχεται όταν η χρήση της ξεκινήσει τις πρώτες 8 ώρες από την λήψη της τοξικής δόσης. Η χρήση της τις πρώτες 15 έως 24 ώρες είναι ασφαλής.

Το φάρμακο μεταβολίζεται με μια διαδικασία δυο βημάτων και δημιουργείται το FAAH στον εγκέφαλο, εξαρτώμενο από το AM404, το οποίο αποτελεί αναστολέα της ανανδαμίδης/anandamide (AEA).⁵⁷ Αυτός ο μεταβολίτης, AM404, ενεργοποιεί το σύστημα οπιοειδών, του TRPV1.^{54,98} Το AM404 δε συνδέεται με τους CB1υποδοχείς,¹³⁰ αλλά τους ενεργοποιεί έμμεσα¹³³ και αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα των ενδογενών καναβινοειδών στον εγκέφαλο.^{71,63,129,133} Οι Anderson et al³⁵ και οι Bonnefont et al³⁶ δημοσίευσαν ότι, το AM404 ενεργοποιεί το ενδογενές σύστημα των ενδοκαναβινοειδών, λόγω της ενεργοποίησης της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-hydroxytryptamine), η οποία αποτελεί αναστολέα της ανανδαμίδης. Επίσης, ο Smith δημοσίευσε ότι ενεργοποιεί την αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης, μέσω περοξειδασών, ενεργοποιώντας τον υποδοχέα α.⁶⁴ Επίσης, ενεργοποιεί το νωτιαίο ανασταλτικό σεροτονινεργικό σύστημα, όπως και άλλες νευροδιαβιβαστικές ουσίες, όπως γλουταμινικό και GABA.³⁵ Είναι αναστολέας των COX,^{71,119,120} όπως και οι AEA και 2-AG, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους CD1 υποδοχείς.^{71,99,}

In vitro, η σύνθεση του AM404 είναι μικρότερη στο νωτιαίο μυελό και στα οπίσθια γάγγλια του N.M. σε σχέση με αυτή στον εγκέφαλο.⁷¹ Οι Caballero et al μελέτησαν τη σχέση του AM404 στα ανθρώπινα T κύτταρα και απέδειξαν ότι έχει ανασταλτική δράση στον υποδοχέα TCR-T-cell receptor.⁶⁰ Επίσης, βρήκαν ότι έχει ανασταλτική δράση στην έκφραση των γονιδίων στις IL-2 και του TNF-α και στη σύνθεση του TNF στο CD3/CD28 Jurkat κύτταρο T, με ανεξάρτητο τρόπο από το FAAH. Η αρχική διαδικασία της κινητοποίησης του ασβεστίου και της φωσφοριλίωσης δεν επηρεάζονται από το AM404.⁶⁰ Ο AM 404 και η ανανδαμίδα δρουν σαν αγχολυτικά.¹³⁶

Οι La Rana et al μελέτησαν πειραματικά τη δράση των αναστολέων AM404 σε αρουραίους, σε πείραμα οξέως πόνου (formalin test), νευροπαθητικού πόνου (ισχιακό νεύρο) και φλεγμονώδη πόνου (Freund's ένταση σε ποντίκι).⁵⁹ Στην πρώτη περίπτωση η έγχυση AM404 ενδοπεριτοναϊκά είχε δοσοεξαρτώμενη δράση στο αναλγητικό αποτέλεσμα της ακεταμινοφαίνης, η οποία δεν εμφανιζόταν όταν χορηγούσαν ανταγωνιστή CB1 (rimonabant-SR144528 ενδοπεριτοναϊκά), αλλά εξακολουθούσε, όταν χορηγούνταν ανταγωνιστής των CB2 (SR144528), ή ανταγωνιστής βανιλλοειδούς υποδοχέα - capsazepine. Ίδια αποτελέσματα είχαμε και μετά την χορήγηση UCM707 (N-(3-furylmethyl)-eicosa-5,8,11,14-tetraenamide), που είναι άλλος ένας αναστολέας της ανανδαμίδης. Στα πειράματα του χρόνιου πόνου και του Freud's model, η θεραπεία με υποδόρια (s.c.) AM404 για 14 ημέρες προκάλεσε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στην αντίδραση στα θερμά και μηχανικά ερεθίσματα.⁵⁹ Αντίστοιχα, αυτή η μείωση δεν παρουσιαζόταν, όταν είχε δοθεί μια δόση ριμοναμπάνης (rimonabant) 1mg/kg, ενδοπεριτοναϊκά και συνδυάστηκε με μείωση της COX-2 και μείωση του NO.⁵⁹

Πειραματικά, η χορήγηση συστηματικά ακεταμινοφαίνης μειώνει την υπεραλγησία, που έχει προκληθεί στο N.M. (Κεντρική αναλγησία), λόγω της δράσης της στους τοπικούς υποδοχείς των ενδοκαναβινοειδών.³¹

5.3 ΧΟΡΗΓΗΣΗ /ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ/ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Χορηγείται εντερικά, παρεντερικά ή από το ορθό, κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η προτεινόμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 500 έως 1000mg από το στόμα, ή από το ορθό κάθε 4-6 ώρες, με μέγιστη δόση τα 4 g την ημέρα. Ασθενείς με χρόνιο πόνο πρέπει να λάβουν τη δόση των 4g για μία εβδομάδα, πριν το φάρμακο εγκαταλειφθεί ως αναποτελεσματικό. Παρουσιάζει φαινόμενο οροφής ως προς την αναλγητική της δράση.

Η χορήγηση της ακεταμινοφαίνης, υπερνωτιαία και νωτιαία, δρα συνεργικά, όπως έχουν δημοσιεύσει οι Raffa et al σε πειραματικό μοντέλο μυών.⁹⁶

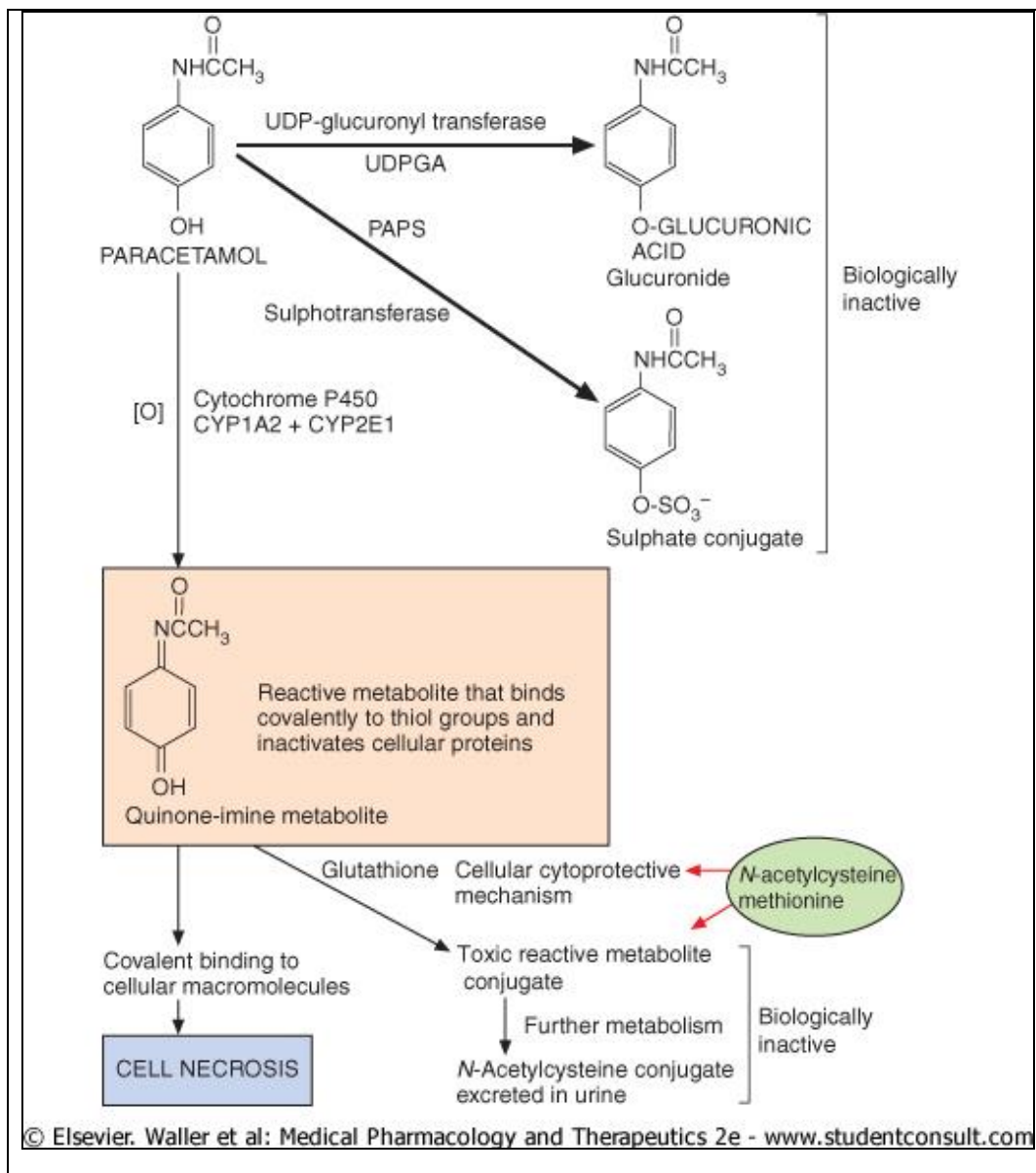
Η μακροχρόνια χρήση ακεταμινοφαίνης μπορεί να προκαλέσει ηπατική και νεφρική βλάβη.

Επίσης, προκαλεί δοσοεξαρτώμενη παράταση του INR, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη.

- Θανατηφόρος δόση: 0,2 -1 g/Kg (σε ενήλικα προκαλείται θάνατος με δόση 20 - 25 g)
- Πρόκληση ηπατοτοξικότητας (νέκρωσης του ήπατος) σε δόσεις > 10 – 15 g για ενήλικες, > 4 g για παιδιά

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2: ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

• Θεραπευτικές συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στον ορό : 0,5 – 2 mg/dl
Τοξικές : < 12 mg/dl , χωρίς ηπατοτοξική δράση
12 – 30 mg/dl (ηπατική νέκρωση σε 50%)
> 30 mg/dl (ηπατική νέκρωση)
Θανατηφόρες: >150 mg/dl



ΕΙΚΟΝΑ 5.1 Μεταβολισμός ακεταμινοφαίνης

5.4 ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

5.4.α. Κεντρική ή περιφερική δράση;

Αν και έχει ανακαλυφθεί πάνω από έναν αιώνα, ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως γνωστός και πρόκειται να αποτελέσει το κύριο θέμα πολλών μελετών ακόμα. Τα τελευταία αποτελέσματα των μελετών, καταλήγουν στο ότι, η αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης είναι αποτέλεσμα της κεντρικής της δράσης.^{27,30,31,32,41,97} Τη δεκαετία του '70, οι Vane και συνεργάτες παρατήρησαν ότι, με τη χορήγηση ακεταμινοφαίνης, η έκκριση προσταγλανδινών στον εγκέφαλο, ήταν δέκα φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτήν στον σπλήνα.³¹ Άλλωστε, αυτή η

διαφορετική ευαισθησία στην παρακεταμόλη των διάφορων ιστών του οργανισμού στα κουνέλια και στους μύες, έχει αποδειχθεί πειραματικά.^{34,117} Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στο ΚΝΣ και αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών στον εγκέφαλο, όχι όμως στους περιφερικούς ιστούς.^{31,33,34} Η περιφερική αντιφλεγμονώδη δράση δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Οι Crawley et al απέδειξαν πειραματικά το 2008, ότι η χορήγηση ακεταμινοφαίνης από το στόμα (per os), αλλά και ενδοραχιαία, καταστέλλει την υπεραλγησία από ενδοραχιαία έγχυση ουσίας P σε μύες (πρόκληση κεντρικής υπεραλγησίας). Αυτή ήταν άλλη μια μελέτη, που αποδεικνύει την κεντρική δράση της ακεταμινοφαίνης.³¹ Στο πείραμα, η δόση, που δόθηκε σε μύες per os, ήταν 1000 μεγαλύτερη από την ενδοραχιαία δόση, για το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα. Αυτό, αποκλείει τη δράση του φαρμάκου λόγω ανακατανομής.³¹ Επίσης, μετά από χορήγηση ακεταμινοφαίνης, η AM404 δε βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος αυξημένη και αυτό συνηγορεί στο ότι, δεν έχει περιφερική αντιφλεγμονώδη δράση.

5.4.β. Δράση στο σύστημα COX.

Η ακεταμινοφαίνη δε συνδέεται άμεσα σε υποδοχείς των COX, αλλά αναστέλλει τη δράση των COX,^{35,36} μειώνοντας την ενεργό μορφή τους (οξειδωτική). Η μετατροπή της σε ανενεργό μορφή και κατά συνέπεια η μείωση των προσταγλανδινών, συμβαίνει σε περιβάλλον με χαμηλή λειτουργία των περοξειδασών (peroxidase activity) και χαμηλή ποσότητα αραχιδονικού οξέους, όπως στον εγκέφαλο.¹¹¹ Ουσιαστικά, η δράση της επηρεάζεται από τα επίπεδα των υπεροξειδασών (peroxides)¹¹⁸ και απενεργοποιείται από τα αυξημένα επίπεδα περοξειδίων, που βρίσκονται σε ιστό με φλεγμονή.

Αποτελεί ασθενή αναστολέα των κυκλοοξυγενασών COX-1 και COX-2 και αναστέλλει τον πόνο και τον πυρετό,³² ασκώντας δράση στο ΚΝΣ, χωρίς να είναι πλήρως γνωστοί και καθορισμένοι ακόμα μέχρι σήμερα οι μεσολαβητές που εμπλέκονται.^{30,106} Η από του στόματος χορήγηση (per os) COX μειώνει την έκκριση προσταγλανδινών, μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων των νωτιαίων νευροκινών NK1 (spinal neurokinin 1).^{114,115} Ήταν οι Hinz και Brune, οι οποίοι, με δημοσιεύσεις το 2006 και 2012, υποστήριξαν ότι, η ακεταμινοφαίνη είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης COX-2 και επίσης τόνισαν την σημαντικότητα των συνθηκών περιβάλλοντος για την δράση της.^{82,131} Η αντιπυρετική και αναλγητική δράση της έχει αποδωθεί στην κεντρική αναστολή των προσταγλανδινών, στα τοιχώματα των αγγείων και των νευρών.¹⁴⁵ Είχε προταθεί πειραματικά, σε σκύλους, ποντίκια και κουνέλια,¹¹⁷ η ύπαρξη COX-3 τη δεκαετία του 1990, για να εξηγήσει το μηχανισμό δράσης της ακεταμινοφαίνης.⁸² Αν και κάποιες μελέτες δημοσιεύτηκαν για την πιθανή ύπαρξη COX-3, όπως των Kis et al⁸³ και Hinz⁸² and Brune, Botting⁸⁴, δεν επιβεβαιώθηκε στον άνθρωπο. Αυτό που περιέγραψαν οι Simmons et al¹³² και άλλοι μελετητές,⁸³ ήταν ότι το αντίστοιχο COX-3 του σκύλου, στον άνθρωπο είναι μια εκδοχή των COX-1 σε κάποιους ιστούς, όπως στο ΚΝΣ, που έχει μεγάλη ευαισθησία στη δράση της ακεταμινοφαίνης.

Ενώ μειώνει την παραγωγή των προσταγλανδινών άμεσα, όπως τα ΜΣΑΦ, δεν παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών (ερεθισμό του γαστρεντερολογικού σωλήνα, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη κ.α). Αν και ο μηχανισμός αυτός της μείωσης των προσταγλανδινών είναι κοινός και για την ασπιρίνη και για τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), η

ακεταμινοφαίνη δεν παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη, ή αντιρευματική δράση στους περιφερικούς ιστούς ούτε αναστέλλει την παραγωγή της θρομβοξάνης TXAs.²⁹

5.4.γ Δράση σε διάφορα συστήματα και υποδοχείς

Τα πολλαπλά νευροδιαβιβαστικά συστήματα, που εμπλέκονται στο bulbospinal projections⁷¹ και έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη δράση της, είναι: το σεροτονινεργικό σύστημα,^{25,26,39,48,52,99,121,122} το σύστημα των οπιοειδών,^{37,40,41,42} το νοραδρενεργικό σύστημα,¹⁴⁶ το χολινεργικό σύστημα,¹⁴⁶ το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών,^{63,71,136} το σύστημα Ca(v)3.2 του ασβεστίου,¹⁴⁷ του TRPV1,^{27,98} και το σύστημα του νιτρικού οξέους (NO) περιφερικά.^{81,112} Το 1995, ο Bjorkman δημοσίευσε ότι, η αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης σχετίζεται με την ενεργοποίηση νωτιαίως των NMDA υποδοχέων, μέσω της αναστολής στην παραγωγή του νιτρικού οξέος (NO) στο νωτιαίο μυελό.¹¹⁰

5.4.δ Δράση στου υποδοχείς των οπιοειδών.

Είχε υποστηριχθεί ότι, η αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης, οφείλεται στη δράση της στους μ και κ υποδοχείς.^{43,46} Το 1996, οι Raffa et al είχαν δημοσιεύσει ότι, η νωτιαία δράση της ακεταμινοφαίνης, δεν οφείλεται στους υποδοχείς των οπιοειδών και ότι, η ακεταμινοφαίνη δεν δρα άμεσα σε αυτούς τους υποδοχείς.¹⁰⁷ Αργότερα, το 2004, οι Raffa et al, δημοσίευσαν πειραματική μελέτη σε μύες, όπου συσχέτισαν τα ενδογενή οπιοειδή (ενδορφίνες, ενκεφαλίνες, ντινορφίνες) με την αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης.⁴² Η δράση της ακεταμινοφαίνης μειώνεται από τη ναλοξαζίνη-naloxazine (εκλεκτικός $\mu 1$ αποκλειστής) και την MR2266 (εκλεκτικός αποκλειστής των κ υποδοχέων). Η λειτουργική σχέση του μηχανισμού δράσης του σεροτονινεργικού συστήματος και του συστήματος οπιοειδών, έχει μελετηθεί σε συμπεριφεριολογικές μελέτες.³³ Οι Ruggieri et al απέδειξαν ότι, ο αποκλεισμός των οπιοειδικών υποδοχέων κ και μ , με χορήγηση ανταγωνιστών, έχει άμεσες επιδράσεις στο σεροτονινεργικό σύστημα.²⁵ Ο Marek δημοσίευσε ότι, υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ 5-HT₂ και των μ υποδοχέων, σε κάποια κέντρα του φλοιού του εγκεφάλου και ίσως τα δυο σύστημα δρουν συνεργικά. Επίσης, αναστέλλει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων.

5.4.ε ΣΕΡΟΤΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ

Υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες για τη δράση της ακεταμινοφαίνης στους σεροτονινεργικούς μηχανισμούς, αλλά δεν καταλήγουν όλες στα ίδια αποτελέσματα. Η δράση της ακεταμινοφαίνης στους σεροτονινεργικούς αναλγητικούς μηχανισμούς είναι έμμεση, καθώς δεν έχουν βρεθεί σεροτονινεργικοί υποδοχείς, πάνω στους οποίους να συνδέεται άμεσα η ακεταμινοφαίνη.⁴⁸ Η αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης, σε διάφορα σημεία του ΚΝΣ, μετά από τη χρήση ακεταμινοφαίνης, έχει αποδειχθεί από πάρα πολλούς μελετητές.^{35,38,39,40} Οι Pini et al δημοσίευσαν πειραματική μελέτη με ποντίκια σε hot-plate και formalin test, με την οποία απέδειξαν ότι, το κεντρικό σεροτονινεργικό σύστημα εμπλέκεται στην αναλγητική δράση της.²⁶ Η κεντρική δράση της ακεταμινοφαίνης αναστέλλεται από κάποιους σεροτονινεργικούς

ανταγωνιστές και η έλλειψη σεροτονίνης στον εγκέφαλο αναστέλλει την αναλγητική δράση της.^{39,46,47}

Υπάρχουν διάφορες δημοσιευμένες μελέτες για την επίδραση της ακεταμινοφαίνης σε διάφορους υποδοχείς της σεροτονίνης: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, και 5-HT₃.⁴¹ Ίσως, η ακεταμινοφαίνη να εμπλέκεται στον σεροτονινεργικό μηχανισμό, μέσω της μείωσης των προσταγλανδινών και των υποδοχέων EP3 στον εγκέφαλο.³⁰ Σε κλινική πειραματική μελέτη οι ανταγωνιστές των 5-HT₃, ανέστειλαν τις αλγαισθητικές δράσεις της.⁵¹ Σε αρουραίους, οι 5-HT_{1A} και οι 5-HT_{3/4} ανταγωνιστές, όπως και οι αγωνιστές 5,7 υδροξυτρυπταμίνης (5,7 dihydroxytryptamine) αναστέλλουν τη δράση της.⁶³ Άλλες μελέτες, κατέληξαν ότι, η οντασετρόνη/ondasetron (5-HT₃ αναστολέας) αναστέλλει τη δράση τόσο της AM404, όσο και της ακεταμινοφαίνης, ενώ η κετανσερτίνη/ketanserin (5-HT₂ ανταγωνιστής), αναστέλλει μόνο τη δράση της ακεταμινοφαίνης.²⁵ Άλλες μελέτες καταλήγουν ότι η χορήγηση νωτιαία οντασετρόνης και κετανσερτίνη, δεν εμπλέκονται στην αναλγητική δράση της.¹⁴⁹ Το 2004, οι Libert et al δημοσίευσαν ότι, η αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης οφείλεται σε έναν νωτιαίο υποδοχέα, ευαίσθητο στην τροπισετρόνη-5HT₃, ανταγωνιστής που πρέπει να μελετηθεί.¹⁴⁸ Επίσης, μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί για τη δράση στους 5-HT₂ υποδοχείς. Οι έως τώρα μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, οι νωτιαίοι 5-HT₇ υποδοχείς εμπλέκονται στην αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης. Στο μηχανισμό αυτό ίσως εμπλέκονται οι μηχανισμοί υπερπόλωσης, οι εγκεφαλίνες και ο GABA.¹⁵⁰

Μελέτες από το 1996 σε μύες έχουν αποδείξει ότι, σε χορήγηση ενδοραχιαίως τροπισετρόνης (tropisetron) - ανταγωνιστή της σεροτονίνης (5-HT₃) και ακεταμινοφαίνης η αναστολή της αναλγητικής της δράσης ήταν αποτέλεσμα της δράσης στους ραχιαίους 5-HT(3) υποδοχείς, ή σε κάποιους άγνωστους έως τώρα υποδοχείς.⁵¹ Αντίστοιχα, η χορήγηση ενδοραχιαίως οντασετρόνης και άλλων ανταγωνιστών της σεροτονίνης, δεν αναστέλλει τη δράση της ακεταμινοφαίνης.⁵¹

Το 2013, οι Liu et al δημοσίευσαν μια πειραματική μελέτη σε επιμύες με formalin test (φλεγμονώδη πόνο), όπου απέδειξαν ότι η δράση της ακεταμινοφαίνης, χορηγούμενη συστηματικά, οφείλεται στους νωτιαίους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT₇, στους υποδοχείς της αδενοσίνης A, αλλά και στους περιφερικούς υποδοχείς της αδενοσίνης A1.⁸⁶⁴² Τελικά, η αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης εμφανίζεται στο νωτιαίο επίπεδο, όπου η ενεργοποίηση των 5-HT υποδοχέων, αναστέλλει τη μετάδοση του αλγαισθητικού αντανakλαστικού.⁵⁷

Οι Hogesats et al⁷¹ δημοσίευσαν ότι, η αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης, οφείλεται στη δράση του AM 404 στους υποδοχείς TRPV 1, COX 1 και COX2. Υπάρχουν πειραματικές μελέτες για τον οξύ^{139,140} και άλλες για το νευροπαθητικό πόνο,^{109,141} που αποδίδουν την αναλγητική της δράση στους CB υποδοχείς.

5.4.στ Δράση στους υποδοχείς των ενδοκαναβινοειδών

Η ακεταμινοφαίνη δε συνδέεται με τους CB1 υποδοχείς, αλλά τους ενεργοποιεί μέσω ενός έμμεσου μηχανισμού, εξαρτώμενο από τις ουσίες FAAH-AM404. Οι Mallet et al απέδειξαν τη δράση των αναστολέων FAAH, χορηγούμενοι υποδορίως (sc), αλλά και ενδοπεριτοναϊκά, στην

αναστολή της αναλγητικής δράσης της ακεταμινοφαίνης τόσο στο formalin test, όσο και στο paw pressure test.⁵⁷ Οι Jayamanne et al απέδειξαν πειραματικά ότι, η συγχορήγηση AM251 (ανταγωνιστή των CB1 υποδοχέων) με SR 144528 (ανταγωνιστή των CB2 υποδοχέων), αναστέλλει πλήρως τις δράσεις του URB597 (αναστολέας FAAH).⁶⁶ Αυτό, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι, ο αναστολέας του FAAH-URB597 προκαλεί αναλγησία σε φλεγμονώδη πόνο μέσω των CB1 και CB2 υποδοχέων. Η αλγαισθητική δράση των κανναβινοειδών εξαρτάται από την έκκριση οπιοειδών στους υποδοχείς μ , στον εγκέφαλο και κ , στο N.M.⁶² Πολλοί μελετητές εξήγησαν τη δράση της ακεταμινοφαίνης μέσω της μείωσης του NO, που είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος των ενδοκανναβινοειδών.⁶⁶

Οι Umathe et al, το 2009, δημοσίευσαν πειραματική μελέτη, όπου σε Vogel conflict test και social interaction test σε μύες, μετά από χορήγηση 50,100,200 mg/kg, i.p. παρουσίασαν δοσοεξαρτώμενη αγχολυτική δράση και, πιθανώς, τα ενδοκανναβινοειδή να εμπλέκονται σε αυτήν τη δράση.¹³⁶

Πολλές μελέτες στηριζόμενες στην έγχυση κανναβινοειδών, στην περιϋδραγωγική φαιά ουσία (PAG) και στην RVM, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι, οι κατιούσες οδοί αναστολής του πόνου, βρίσκονται σε νωτιαίο επίπεδο.^{53,54,55} Η ενεργοποίηση των CB1 υποδοχέων στο PAG και στο RVM του εγκεφάλου, μειώνουν την έκκριση GABA προσυναπτικά^{61,62} και έχουν αρνητική επίδραση στις κατιούσες κατασταλτικές οδούς του πόνου.^{52,39,42} Τα ενδοκανναβινοειδή εξαρτούν την αναλγητική τους δράση από την έκκριση οπιοειδών στον εγκέφαλο. Οι Bertolini et al, με πειραματικά μοντέλα, επέδειξαν ότι, στην αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης εμπλέκονται τα ενδοκανναβινοειδή και τα βανιλλοειδή, στον εγκέφαλο και στα οπίσθια γάγγλια του N.M. Οι Mallet et al υπέθεσαν ότι, η σχέση της ακεταμινοφαίνης στους ενδοκανναβινοειδείς υποδοχείς, στηρίζεται στην ενίσχυση των νωτιαίων σεροτονινεργικών οδών. Για να δράσει ο αγωνιστής ACEA (arachidonyl-2-chloroethylamide) στους CB1 υποδοχείς, χρειάζεται ακέραιες αυτές τους οδούς.

Οι Mallet et al έχουν δημοσιεύσει σε πειραματικό μοντέλο μυών ότι, η αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης, εξαρτάται από το FAAH, αλλά όχι από τους ενδοκανναβινοειδικούς υποδοχείς.⁹⁸

Ο Smith απέδειξε ότι η αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης είναι αποτέλεσμα αυξημένης ποσότητας PEA (palmitoylethanolamide), ενός ενδογενούς αγωνιστή των CB1 υποδοχέων, ενεργοποιώντας τον υποδοχέα της περοξειδάσης-PPAR- α .⁶⁴ Το PEA έχει άμεση αντιφλεγμονώδη δράση. Οι LoVerme et al απέδειξαν ότι το PPAR- α εμπλέκεται στην αντιφλεγμονώδη δράση του PEA,⁶⁷ που όπως υποστήριξαν οι Calignano et al αποτελεί ενδογενή μηχανισμό αλγαισθησίας.^{68,69} Το PEA έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες πόνου - formalin test,^{68,70} magnesium sulfate,⁶⁹ carrageen,^{71,72} nerve growth factor,⁷³ turpentine.⁷⁰ Αναστέλλει την υπεραλγησία στο μοντέλο του νευροπαθητικού πόνου.⁷⁴

Και η μορφίνη και η ακεταμινοφαίνη έχουν αναλγητική δράση στους αρουραίους την 1η ημέρα, αλλά την 7η ημέρα, μόνο η ακεταμινοφαίνη.³⁷ Και τα δυο αναλγητικά μειώνουν τον αριθμό των 5-HT 2 υποδοχέων, γύρω στο 30%, όλες τις ημέρες της θεραπείας. Επίσης, ο αριθμός των υποδοχέων μ μειωνόταν την 1η, 3η και 7η ημέρα με πιο ομαλό τρόπο (29.31 και 34%) στην ομάδα

της ακεταμινοφαίνης. Στην ομάδα της μορφίνης έχουμε πιο απότομη μείωση (37, 49 και 60% αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμμία αλλαγή στους υποδοχείς κ.⁴⁵

6) ΖΩΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΛΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΙΣΧΥΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.

Ο Jeremy Benthov ήταν ο πρώτος που έθεσε το ερώτημα για το αν τα ζώα υποφέρουν και αν οι καταστάσεις που προκαλούν πόνο στους ανθρώπους, προκαλούν πόνο και στα ζώα.

Βιβλιογραφικά, έχουν μελετηθεί πρωτόκολλα για οξύ πόνο και έχει εκτιμηθεί η αναλγητική δράση σε διάφορα αναλγητικά φάρμακα, όπως τα οπιοειδή, ΜΣΑΦ και η ακεταμινοφαίνη/παρακεταμόλη. Τα ζώα, που κυρίως χρησιμοποιούνται, είναι τα τρωκτικά - κυρίως οι επιμύες και οι μύες. Υπάρχουν λίγες μελέτες σε σκύλους¹²⁶ και κουνέλια.¹²⁷ Στους μύς και επιμύς συνηθέστερες δοκιμασίες είναι: Η δοκιμασία της θερμαινόμενης πλάκας (hot-plate test) και η δοκιμασία της θέρμανσης της ουράς (tail-flick test) είναι οι πιο χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες στο εργαστήριο. Με τις δοκιμασίες αυτές εκτιμάται η αντίδραση του ζώου στο ερέθισμα (πρόκληση επώδυνου θερμικού ερεθίσματος), με την τοποθέτησή του πάνω στην θερμαινόμενη πλάκα. Η ιδανική θερμοκρασία της πλάκας ανέρχεται στους 55°C. Με τη βοήθεια χρονόμετρου, γίνεται ακριβής μέτρηση του χρόνου αντίδρασης του ζώου. Για την αποφυγή πρόκλησης βλάβης στους ιστούς του ζώου, αυτό απομακρύνεται, μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (cut off time), που είναι συνήθως 30-40 sec.



ΕΙΚΟΝΑ 6.1: Hot plate

Η δοκιμασία hot-plate στηρίζεται στην ευαισθησία των πελμάτων των ζώων στην αυξημένη θερμοκρασία και αξιολογείται η αναπήδηση του ζώου και το γλείψιμο, ή το σήκωμα ενός εκ των πίσω πελμάτων. Η ίδια εκδήλωση στα μπροστινά πέλματα, θεωρείται φυσιολογική για τα

τρωκτικά και δεν αξιολογείται. Τρωκτικά θηλυκού γένους δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται σε δοκιμασίες - πιθανώς λόγω επηρεασμού των αποτελεσμάτων από τις ορμόνες.

Έχουν χρησιμοποιηθεί συμπεριφορολογικές δοκιμασίες (behavior tests), όπως το tail-flick hot-plate, που δρουν στους θερμοϋποδοχείς, το formalin test για τους χημικούς υποδοχείς/tail immersion test - the writhing test, που δρα στους δερματικούς υποδοχείς scratching, biting, licking (SBL) και το von Frey test και colorectal distention test στους μηχανοϋποδοχείς. Η χορήγηση των υπό μελέτη φαρμάκων γίνεται ενδοπεριτοναϊκά, ενδοκοιλιακά, ραχιαία και τοπικά.¹¹⁰

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αυτή η εργασία είναι μια πειραματική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο της Φαρμακολογίας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, το Νοέμβριο του 2013. Σκοπός της ήταν η εκτίμηση της αλγαισθητικής δράσης της παρακεταμόλης και η συγκριτική μελέτη της δράσης αυτής με τη μορφίνη, σε πειραματικό ζωικό μοντέλο (επιμύς).

Η μελέτη στα ζώα έγινε σύμφωνα με τις Εθνικές Οδηγίες για τα ζώα που χρησιμοποιούνται για πειραματικές μελέτες, (NIH έκδοση αριθμός 80-23) του 1996. Όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις παγκόσμιες και τοπικές οδηγίες για την ηθική χρήση ζωντανών ζώων και σύμφωνα με τις προδιαγραφές για τα πρωτόκολλα της χώρας μας, ως μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που έχει εναρμονίσει στη νομοθεσία της την αντίστοιχη Οδηγία 86/609 της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με το Προεδρικό Διάταγμα (Π Δ) 160, περί της προστασίας των ζώων, που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, σε συμμόρφωση προς την Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου Πόνου που χρησιμοποιούνται διεθνώς στις πειραματικές μελέτες.

Η στέγαση των ζώων ήταν σε ομάδες των τεσσάρων, σε πλαστικούς κλωβούς (57x35x20), με ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και φαγητό. Οι συνθήκες φύλαξης ήταν σε θερμοκρασίας δωματίου 20°C, χωρίς θόρυβο, με σχετική υγρασία $55 \pm 10\%$ και με δωδεκάωρη εναλλαγή φωτός/ σκότους - τα φώτα άναβαν το πρωί στις 06.00 π.μ. Ο χειρισμός των ζώων γινόταν σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία, καθώς και τις σχετικές οδηγίες του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής.

Χρησιμοποιήσαμε το μικρότερο δυνατό αριθμό ζώων σε αυτήν τη μελέτη και προσπαθήσαμε να μειώσουμε στο ελάχιστο το χρονικό διάστημα των επώδυνων, δυσάρεστων ερεθισμάτων και τυχόν καταπόνηση για να μειώσουμε το άγχος στα ζώα και να τα κάνουμε λιγότερο ευαίσθητα στον πόνο. Μια εβδομάδα πριν την πειραματική μελέτη καθώς και την ημέρα του πειράματος έγινε καταγραφή του σωματικού τους βάρους.

Η πειραματική διαδικασία διήρκεσε 1 μέρα, για αποφυγή της αλλοίωσης των αποτελεσμάτων και όλα τα ζώα υποβλήθηκαν στην ίδια πειραματική διαδικασία και κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Το δωμάτιο στο οποίο διεξάγονταν η μελέτη συμπεριφοράς είχε σταθερή θερμοκρασία στους 22°C και ο φωτισμός ήταν ίδιος για όλες τις ομάδες. Οι κλωβοί μεταφέρονταν στο δωμάτιο διεξαγωγής του πειράματος, έτσι ώστε οι μύες να εγκλιματιστούν στο νέο τους περιβάλλον, για 60 λεπτά πριν από την έναρξη κάθε διαδικασίας.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Δοκιμασία θερμαινόμενης πλάκας

2.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Είκοσι τέσσερις αρρενες επιμύς, που ανήκαν στην φυλή Wistar, μέσης ηλικίας 70 έως 90 ημερών και μέσου βάρους 180-240 γραμμαρίων περιελήφθησαν στην μελέτη. Τα ζώα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: την ομάδα Α (n=8), την ομάδα Β (n=8), την ομάδα Γ (n=8) .

Η ομάδα Α αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου και έλαβε φυσιολογικό ορό (n/s 0.9%) ενδοπεριτοναϊκώς, 0.3 ml σε όγκο, αντίστοιχο του όγκου φαρμάκων που δόθηκε στις άλλες δύο ομάδες.

Η ομάδα Β αποτέλεσε την ομάδα της έγχυσης μορφίνης και έλαβε, ενδοπεριτοναϊκώς, δόση μορφίνης 10 mg/kg.

Η ομάδα Γ αποτέλεσε την ομάδα της παρακεταμόλης/ακεταμινοφαίνης και χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς σε δόση 200 mg/kg.

Οι δόσεις των φαρμάκων έγιναν σύμφωνα με τις βιβλιογραφικά χρησιμοποιούμενες δόσεις σε αντίστοιχα πειραματικά μοντέλα.

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το φαρμακευτικό προϊόν μορφίνη, που κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 10 mg μορφίνη. Διαλύθηκε σε σύριγγα των 10 ml, με διάλυση 1/10. Για την ομάδα της παρακεταμόλης, χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Arotel. Η κάθε φύσιγγα των 6,7 ml διαλύματος περιέχει 1 g παρακεταμόλης. Έγιναν οι ανάλογοι υπολογισμοί, σύμφωνα με το σωματικό βάρος του κάθε ζώου (Πίνακας 1.1).

Αμέσως μετά τοποθετήθηκαν στους κλωβούς τους και σε 30 λεπτά από την χορήγηση των φαρμάκων (ή του φυσιολογικού ορού), υποβλήθηκαν στη δοκιμασία της θερμαινόμενης επιφάνειας και καταγράφηκε ο χρόνος αντίδρασής τους. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε σε διάστημα 60 λεπτών, μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Όλα τα ζώα υποβλήθηκαν δυο φορές στη δοκιμασία αυτή. Χρησιμοποιήθηκε χρονόμετρο για την ακριβή μέτρηση του χρόνου, που κάθε ζώο αντέδρασε στο θερμικό ερέθισμα. Ο μέγιστος χρόνος παραμονής (cut-off time) του ζώου στην πλάκα ήταν τα 40 δευτερόλεπτα (μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, απομακρύνουμε τα ζώα, έστω και αν δεν παρουσίασαν κάποια απάντηση).

Η πειραματική διαδικασία διήρκεσε 1 μέρα, για αποφυγή της αλλοίωσης των αποτελεσμάτων και πραγματοποιήθηκε πρωινή ώρα. Μια εβδομάδα πριν από την πειραματική μελέτη, καθώς και την ημέρα του πειράματος έγινε καταγραφή του σωματικού τους βάρους. Όλα τα ζώα υποβλήθηκαν στην ίδια πειραματική διαδικασία, από την ίδια ομάδα ατόμων). Ο χειρισμός, η καταγραφή, η αξιολόγηση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων έγινε από την ίδια ομάδα ατόμων, για όλα τα ζώα. Η συγκεκριμένη ομάδα έχει μεγάλη εμπειρία στα πειράματα με αυτούτου είδους των ζώων εργαστηρίου.

Ομάδα Α	Βάρος- gr	Δόση -ml	Ομάδα Β MOP	Βάρος- gr	Δόση- ml	Ομάδα Γ AKET	Βάρος- gr	Δόση-ml 200mg/kg
Ζώο 1	270	0,27		260	0,6		265	0,355
Ζώο 2	280	0,28		300	0,30		270	0,36
Ζώο 3	295	0,29		305	0,3		280	0,37
Ζώο 4	300	0,3		285	0,28		270	0,36
Ζώο 5	305	0,3		295	0,95		290	0,38
Ζώο 6	260	0,26		265	0,26		300	0,4

Ζώο 7	300	0,3		295	0,29		270	0,36
Ζώο 8	270	0,27		290	0,29		280	0,37

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΔΟΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

3.ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΛΓΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Για να αξιολογηθεί η αλγαισθησία των ζώων χρησιμοποιήθηκε η θερμαινόμενη επιφάνεια (hot-plate) - Ugo Basile 7280, Ugo Basile Biological Research Apparatus Comerio, Varese, Italy, όπως έχει περιγραφεί από τους Singht et al and Eddy and Leinbach. Η θερμοκρασία της πλάκας ήταν 54°C και η κίνηση των ζώων περιορίστηκε από την τοποθέτηση πάνω σε αυτήν, ενός πλαστικού θαλάμου (Plexiglas frame). Η δοκιμασία αυτή, αποτελεί συνηθισμένο πρότυπο μοντέλου εκτίμησης πόνου και επίδρασης αναλγητικών σε τρωκτικά.



ΕΙΚΟΝΑ 2: Hot plate

Οι αντιδράσεις, που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη δοκιμασία, ήταν η αναπήδηση του ζώου και το γλείψιμο, ή το σήκωμα ενός εκ των πίσω πελμάτων.

Μια οπτική παρατήρηση που έγινε από την ομάδα μελέτης ήταν ότι, τα ζώα της ομάδα Γ, που παρέμειναν το ίδιο χρονικό διάστημα στο hot-plate, ήταν πιο ζωηρά, σε σχέση με τα ζώα της ομάδας Β.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΖΩΟ	30 MIN ΟΜΑΔΑ Α	60 MIN ΟΜΑΔΑ Α	30 MIN ΟΜΑΔΑ Β	60 MIN ΟΜΑΔΑ Β	30 MIN ΟΜΑΔΑ Γ	60 MIN ΟΜΑΔΑ Γ
1	19,5	12,8	30,6	32	21	40
2	40	32	40	40	20,5	40
3	19,2	15	40	40	38	40
4	25	17	40	40	35	40
5	21	15	40	40	38	40
6	19	25	40	40	17,5	26
7	40	40	40	40	40	40
8	33	40	40	40	40	40

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1-ΚΑΤΑΜΕΤΡΗΣΗ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ HOT-PLATE

- Baseline Characteristics

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Control 30 Min	8	19,00	40,00	26,3250	8,42628
Control 60 Min	8	12,80	40,00	24,6000	11,40526
Morphine 30 Min	8	30,60	40,00	38,8250	3,32340
Morphine 60 Min	8	32,00	40,00	39,0000	2,82843
Paracetamol 30 Min	8	17,50	40,00	31,2500	9,76875
Paracetamol 60 Min	8	26,00	40,00	38,2500	4,94975
Valid N (listwise)	8				

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2 DESCRIPTIVE STATISTICS

- Comparison of control, morphine and paracetamol (30 Min-60 Min)

Για να δούμε αρχικά ποιός στατιστικός έλεγχος θα χρησιμοποιηθεί, κάναμε έναν έλεγχο κανονικότητας.

Tests of Normality							
	Drug	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
30 Min	Control	,236	8	,200*	,840	8	,075
	Morphine	,513	8	,000	,418	8	,000
	Paracetamol	,274	8	,077	,787	8	,021
60 Min	Control	,247	8	,162	,848	8	,092
	Morphine	,513	8	,000	,418	8	,000
	Paracetamol	,513	8	,000	,418	8	,000

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3: TEST OF NORMALITY

Για να δούμε αν τηρείται η κανονικότητα κοιτάμε τον έλεγχο Shapiro-Wilk αφού σε κάθε ομάδα φαρμάκου ο αριθμός των ποντικών είναι $N \leq 50$.

Για τα 30 Min

Control p-value = 0.075 > 0.05 Δεν απορρίπτεται η κανονικότητα

Morphine p-value < 0.001 Απορρίπτεται η κανονικότητα

Paracetamol p-value = 0.021 < 0.05 Απορρίπτεται η κανονικότητα

Για τα 60 Min

Control p-value = 0.092 > 0.05 Δεν απορρίπτεται η κανονικότητα

Morphine p-value < 0.001 Απορρίπτεται η κανονικότητα

Paracetamol p-value < 0.001 Απορρίπτεται η κανονικότητα

Αφού που απορρίπτεται η κανονικότητα για την μορφίνη και την παρακεταμόλη, στα περιγραφικά μέτρα συμπεριλάβαμε την διάμεσο και τα ποσοστιαία σημεία.

Statistics						
	Control 30 Min	Control 60 Min	Morphine 30 Min	Morphine 60 Min	Paracetamol 30 Min	Paracetamol 60 Min
Mean	26,3250	24,6000	38,8250	39,0000	31,2500	38,2500
Median	23,0000	21,0000	40,0000	40,0000	36,5000	40,0000
Std. Deviation	8,42628	11,40526	3,32340	2,82843	9,76875	4,94975
Minimum	19,00	12,80	30,60	32,00	17,50	26,00
Maximum	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Percentiles						
25 Q ₁	19,2000	15,0000	40,0000	40,0000	20,6250	40,0000
50 Q ₂	23,0000	21,0000	40,0000	40,0000	36,5000	40,0000
75 Q ₃	35,2500	38,0000	40,0000	40,0000	39,5000	40,0000

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4: STATISTICS

Επομένως, ένας συνοπτικός πίνακας των βασικών περιγραφικών στοιχείων είναι ο παρακάτω.

Descriptive Statistics							
	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	Std. Deviation	IQR*
Control 30 Min	8	19	40	26,325	23	8,42628	16,05
Control 60 Min	8	12,8	40	24,6	21	11,40526	23
Morphine 30 Min	8	30,6	40	38,825	40	3,3234	0
Morphine 60 Min	8	32	40	39	40	2,82843	0
Paracetamol 30 Min	8	17,5	40	31,25	36,5	9,76875	18,875
Paracetamol 60 Min	8	26	40	38,25	40	4,94975	0
Valid N (listwise)	8						

*Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR: interquartile range) είναι η διαφορά μεταξύ του 3ου (Q₃) και του 1ου (Q₁) τεταρτημορίου, IQR= Q₃ – Q₁.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5: DESCRIPTIVE STATISTICS

Από την στιγμή που απορρίψαμε την κανονικότητα για να δούμε αν υπάρχει διαφορά στις διαμέσους τιμές μεταξύ των φαρμάκων σε κάθε μία από τις δύο χρονικές στιγμές θα χρησιμοποιήσουμε την μη-παραμετρικό έλεγχο Kruskal-Wallis.

Για τα 30 Min

Ranks			
	Drug	N	Mean Rank
30 Min	Control	8	8,00
	Morphine	8	18,31
	Paracetamol	8	11,19
	Total	24	

Test Statistics ^{a,b}	
	30 Min
Chi-Square	9,620
Df	2
Asymp. Sig.	,008

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Drug

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6: ΓΙΑ ΤΑ 30 ΛΕΠΤΑ

P-value =0.008 <0.05 οπότε διαφέρουν οι διάμεσοι (Medians) μεταξύ των τριών φαρμάκων.

Για να δούμε ποιες διάμεσοι διαφέρουν θα χρησιμοποιήσουμε τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney όπου θα κάνουμε όλες τις δυνατές συγκρίσεις μεταξύ των φαρμάκων.

Ranks				
	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
30 Min	Control	8	5,19	41,50
	Morphine	8	11,81	94,50

Total	16		
-------	----	--	--

Test Statistics^a

	30 Min
Mann-Whitney U	5,500
Wilcoxon W	41,500
Z	-2,973
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7: GROUP A-B, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.003< 0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών στα controls διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει μορφίνη. (Αν δούμε στα περιγραφικά μέτρα η διάμεσος για τα controls είναι 23 και για την μορφίνη 40. Επομένως, με την μορφίνη αντέχουν περισσότερο)

Ranks

	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
30 Min	Control	8	7,31	58,50
	Paracetamol	8	9,69	77,50
	Total	16		

Test Statistics^a

	30 Min
Mann-Whitney U	22,500
Wilcoxon W	58,500
Z	-1,002
Asymp. Sig. (2-tailed)	,316
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,328 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8: GROUP A-C, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.316>0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών στα controls δεν διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει παρακεταμόλη.

Ranks

	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
30 Min	Morphine	8	11,00	88,00

Paracetamol	8	6,00	48,00
Total	16		

Test Statistics^a

	30 Min
Mann-Whitney U	12,000
Wilcoxon W	48,000
Z	-2,317
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,038 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9: GROUP B-C, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.021 < 0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών με μορφίνη διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει παρακεταμόλη. (Αν δούμε στα περιγραφικά μέτρα η διάμεσος για την μορφίνη είναι 40 και για την παρακεταμόλη 36.5. Επομένως, με την μορφίνη αντέχουν περισσότερο)

Για τα 60 Min

Ranks

	Drug	N	Mean Rank
60 Min	Control	8	6,94
	Morphine	8	15,38
	Paracetamol	8	15,19
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

	60 Min
Chi-Square	10,560
Df	2
Asymp. Sig.	,005

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Drug

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10: ΓΙΑ ΤΑ 60 ΛΕΠΤΑ

P-value = 0.005 < 0.05 οπότε διαφέρουν οι διάμεσοι (Medians) μεταξύ των τριών φαρμάκων.

Για να δούμε ποιες διάμεσοι διαφέρουν θα χρησιμοποιήσουμε τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney όπου θα κάνουμε όλες τις δυνατές συγκρίσεις μεταξύ των φαρμάκων.

Ranks				
	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
60 Min	Control	8	5,69	45,50
	Morphine	8	11,31	90,50
	Total	16		

Test Statistics ^a	
	60 Min
Mann-Whitney U	9,500
Wilcoxon W	45,500
Z	-2,609
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,015 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11: A-B, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.009< 0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών στα controls διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει μορφίνη. (Αν δούμε στα περιγραφικά μέτρα η διάμεσος για τα controls είναι 21 και για την μορφίνη 40. Επομένως, με την μορφίνη αντέχουν περισσότερο)

Ranks				
	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
60 Min	Control	8	5,75	46,00
	Paracetamol	8	11,25	90,00
	Total	16		

Test Statistics ^a	
	60 Min
Mann-Whitney U	10,000
Wilcoxon W	46,000
Z	-2,548
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,021 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.12: GROUP A-C, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.011 < 0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών στα controls διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει παρακεταμόλη. (Αν δούμε στα περιγραφικά μέτρα η διάμεσος για τα controls είναι 21 και για την παρακεταμόλη 40. Επομένως, με την παρακεταμόλη αντέχουν περισσότερο)

Ranks				
	Drug	N	Mean Rank	Sum of Ranks
60 Min	Morphine	8	8,56	68,50
	Paracetamol	8	8,44	67,50
	Total	16		

Test Statistics ^a	
	60 Min
Mann-Whitney U	31,500
Wilcoxon W	67,500
Z	-,091
Asymp. Sig. (2-tailed)	,927
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,959 ^b

a. Grouping Variable: Drug

b. Not corrected for ties.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.13: GROUP B-C, ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ

P-value= 0.927 > 0.05 Άρα η διάμεσος τιμή του χρόνου παραμονής των ποντικών με μορφίνη δεν διαφέρει σε σχέση με αυτά που έχουν πάρει παρακεταμόλη.

- Comparison of control, morphine and paracetamol between 30 Min-60 Min

Έχουμε τα ίδια ποντίκια και θέλουμε να δούμε αν υπάρχει διαφορά μεταξύ των 30-60 Min. Υπολογίζουμε την διαφορά των μετρήσεων και ελέγχουμε την κανονικότητα της για να δούμε ποιος είναι ο κατάλληλος στατιστικός έλεγχος που πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
diff_control	,257	8	,128	,845	8	,086

diff_morphine	,513	8	,000	,418	8	,000
diff_paracetamol	,233	8	,200*	,804	8	,032

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.14: ΤΕΣΤ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η μόνη διαφορά των τιμών που ακολουθεί την κανονική κατανομή είναι για τα controls. P-value= 0.086>0.05. Στις άλλες διαφορές για τα δύο φάρμακα ισχύει ότι p-value< 0.05.

Από την στιγμή που πρόκειται για τα ίδια ποντίκια (εξαρτημένα δείγματα) και για τα controls ισχύει η κανονικότητα της διαφοράς θα χρησιμοποιήσουμε το paired t-test. Για τις άλλες δύο κατηγορίες φαρμάκων δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της κανονικότητας οπότε και χρησιμοποιούμε τον μη-παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon.

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Control 30 Min - Control 60 Min	1,72500	7,03963	2,48889	-4,16028	7,61028	,693	7	,511

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.15: CONTROL GROUP 30-60 min

Άρα για τα controls ισχύει ότι η μέση τιμή της διαφοράς μεταξύ 30 και 60 λεπτών δεν διαφέρει από το μηδέν. P-value= 0.511> 0.05.

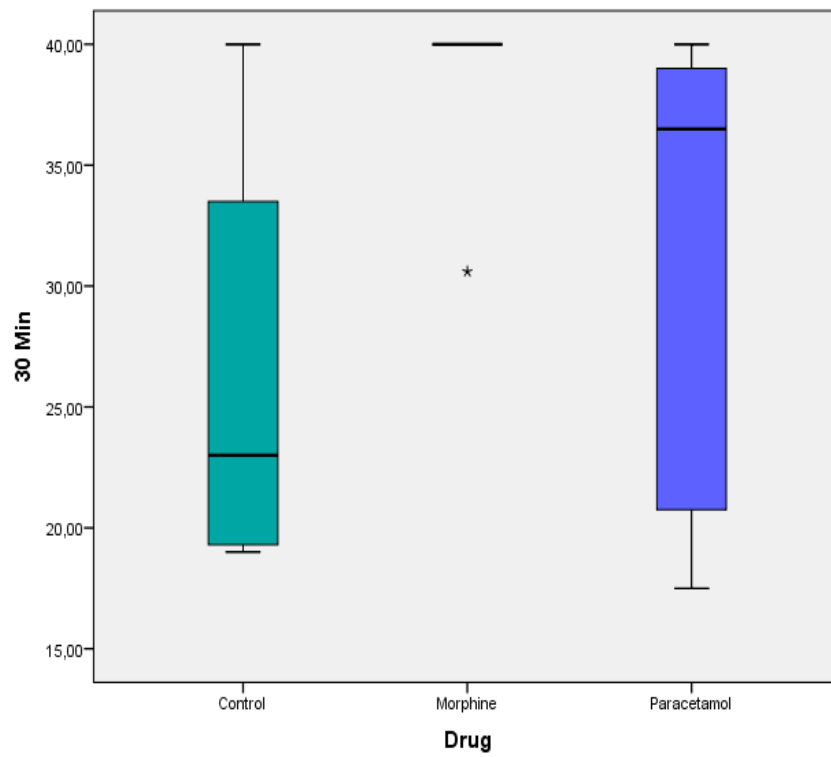
Test Statistics^a

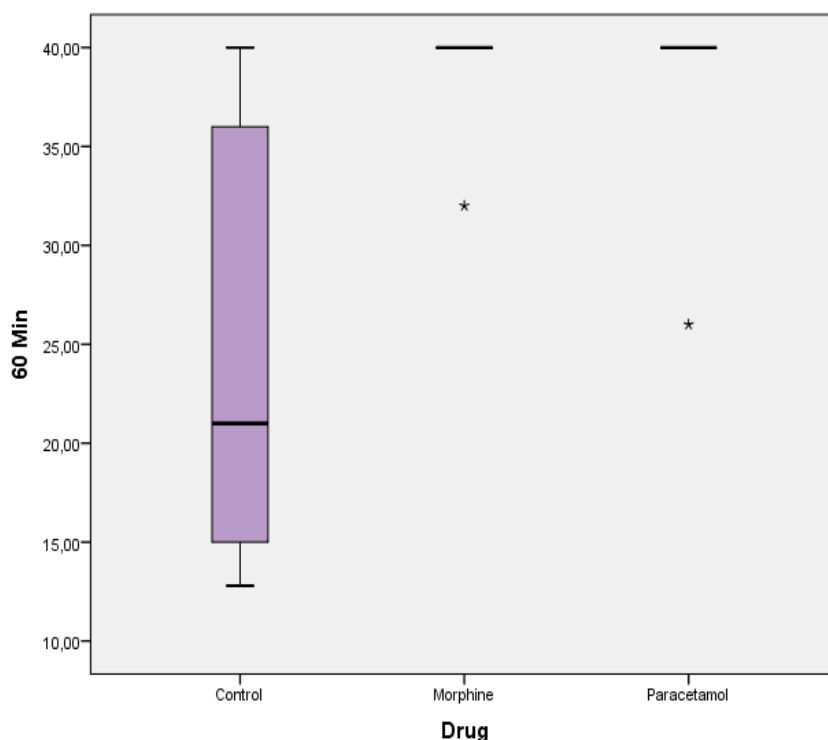
	Morphine 60 Min - Morphine 30 Min	Paracetamol 60 Min - Paracetamol 30 Min
Z	-1,000	-2,207
Asymp. Sig. (2-tailed)	,317	,027

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.16: GROUP B-C 30-60 min

Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που προκύπτει ανάμεσα στους χρόνους μέτρησης είναι για την παρακεταμόλη. P-value= 0.027<0.05. Άρα η διάμεσος τιμή της διαφοράς των μετρήσεων μεταξύ των χρόνων για την παρακεταμόλη διαφέρει από το 0.

- **Graphs 1-2**





5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Χρησιμοποιήσαμε τη δοκιμασία της θερμαινόμενης πλάκας (hot-plate test), η οποία, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, χρησιμοποιείται για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας των αναλγητικών σε ζωικό πειραματικό μοντέλο. Το πειραματικό μοντέλο του hot-plate εκτιμά την αλγαισθησία σε οξύ μη φλεγμονώδη πόνο. Στη μελέτη μας συγκρίναμε τη μορφίνη με την παρακεταμόλη.

Οι δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιήσαμε ήταν αντίστοιχες των βιβλιογραφικών αναφορών. Οι McGill et al παρατήρησαν ότι, δόσεις ακεταμινοφαίνης 300-600 mg/kg συνδυάζονται με δραματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατική νέκρωση. Η συστηματική χορήγηση ακεταμινοφαίνης σε δόση χαμηλότερη των 150 mg/kg, δεν επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα.^{128κ}

Σε αυτήν τη μελέτη, η ακεταμινοφαίνη παρουσίασε αναλγητική δράση σε δόση 200 mg/kg συγκρίσιμη με τη μορφίνη, σε δόση 10 mg/kg, στα 60 λεπτά. Στα 30 λεπτά, η ομάδα της μορφίνης είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα της ακεταμινοφαίνης. Η ομάδα της μορφίνης είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα ελέγχου και στα 30 λεπτά και στα 60 λεπτά. Αντίστοιχα, η ομάδα της ακεταμινοφαίνης είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα ελέγχου μόνο στα 60 λεπτά. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ανέδειξαν στατιστική διαφορά μεταξύ των ζώων που έλαβαν μορφίνη και των ζώων στο control group.

Δεν έχουν δημοσιευτεί πολλές αντίστοιχες συγκριτικές πειραματικές μελέτες με το ίδιο ζωικό μοντέλο, που εμείς μελετήσαμε. Έχουν υπάρξει πολλές πειραματικές μελέτες, όχι συγκριτικές, για τον μηχανισμό δράσης της ακεταμινοφαίνης από άλλους μελετητές και έχουν δημοσιευθεί αντίστοιχα αποτελέσματα. Βιβλιογραφικά, υπάρχουν κάποιες συγκριτικές κλινικές μελέτες αυτών των δύο φαρμάκων.

Οι Gould et al, το 2012, δημοσίευσαν ότι η ακεταμινοφαίνη αυξάνει την κοινωνική συμπεριφορά σε ενήλικα ποντίκια και υποστήριξε ότι, οφείλεται στην αύξηση του AEA, στο BTBP ποντίκι και στη 2-AG στο 129S ποντίκι.¹³³

Έχουν δημοσιευτεί αντίστοιχες συγκριτικές πειραματικές μελέτες με το ίδιο ζωικό μοντέλο των Hunskaar et al και των Pini et al, αλλά οι χορηγούμενες δόσεις ήταν: για την ακεταμινοφαίνη 400 mg/kg και για τη μορφίνη 8 mg/kg, σε πειραματικό μοντέλο hot-plate και formalin test, με αξιολόγηση στα 90 λεπτά. Οι Lynch et al δημοσίευσαν πειραματική μελέτη με το ίδιο πειραματικό μοντέλο, αλλά σε δοκιμασία μηχανικής αλλοδυνίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους στηρίχθηκαν στην τιμή της ED₅₀ 1100 (microgromol/kg, p.o) για την ακεταμινοφαίνη και αντίστοιχα για τη μορφίνη 0.62 (micromole/kg i.p), έχοντας ένα πολύ θετικό αποτέλεσμα για την αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης στο νευροπαθητικό πόνο.

Οι Pickering et al,⁵¹ το 2006, δημοσίευσαν μία από τις πρώτες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μελετώντας τη δράση της ακεταμινοφαίνης στον κεντρικό σεροτονινεργικό μηχανισμό αναλγησίας. Δημοσίευσαν ότι η τροπισετρόνη και η γρανισετρόνη (ανταγωνιστές 5-HT) ανταγωνίζονται πλήρως τη δράση της ακεταμινοφαίνης και υποστήριξαν ότι αυτό οφείλεται στη φαρμακοδυναμική αντίδραση της ακεταμινοφαίνης με το κεντρικό σεροτονινεργικό σύστημα. Το 2011, οι Bandschapp et al¹⁰⁰ δημοσίευσαν μελέτη με το ίδιο αποτέλεσμα. Οι Pickering et al (2013) δημοσίευσαν κλινική μελέτη σε ανθρώπους, με τα πρώτα αποτελέσματα να μην επιβεβαιώνουν ότι εμπλέκεται άμεσα το σύστημα των οπιοειδών στην αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης, ένα δεδομένο που δεν έχει κλινικά επιβεβαιωθεί με άλλες μελέτες.⁵¹

Οι Azizkhani et al¹⁵² έχουν δημοσιεύσει τυφλή, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη, συγκρίνοντας την αναλγητική ισχύ της ενδοφλεβίως (i.v) χορηγούμενης μορφίνης σε δόση 0.1 mg/kg και την ακεταμινοφαίνη σε δόση 15 mg/kg (i.v), σε ασθενείς με νεφρικό κολικό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ακεταμινοφαίνη είχε ικανοποιητική αναλγητική δράση, χωρίς τις επιπλοκές που είχαν οι ασθενείς, που έλαβαν μορφίνη. Οι Van Aken et al¹⁵³ έχουν δημοσιεύσει κλινική μελέτη με παρόμοιο αποτέλεσμα.

Το 2011, οι Mustafaeva et al πραγματοποίησαν μια μελέτη σε ανθρώπους, όπου χρησιμοποίησαν ενδοφλέβια ακεταμινοφαίνη σε δόση ενός γραμμαρίου σαν κατασταλτικό, για τη διενέργεια βρογχοσκόπησης και τη σύγκριναν με ενδοφλέβια χρήση τραμαδόλης 100 mg. Τα αποτελέσματα κατέδηξαν ποιοτικότερη αναλγησία και χωρίς επιπλοκές στην ομάδα της ακεταμινοφαίνης. Η δράση της τραμαδόλης έχει μελετηθεί σε διάφορα ζωικά μοντέλα, όπως επιμύες, μύες, σκύλους και κονίκλους. Στους επιμύες έχει αποδειχθεί ότι δρα και στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ και ότι προσφέρει δοσοεξαρτώμενη αναλγησία. Επίσης, ερευνητικά, η χορήγηση τραμαδόλης ενδοπεριτοναϊκά, σε δόση από 10-40 mg/kg έχει αντικαταθλιπτική δράση.

Η δράση της μορφίνης είναι κεντρική και περιφερική, δρώντας στους υποδοχείς. Έχουν δημοσιευθεί πειραματικές μελέτες, που αποδεικνύουν τη συνεργική της δράση με κάποια ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, κετοπροφίνη κ.ά).

Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί αγωνιστές και μερικοί αγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών, όπως: μορφίνη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη, δικλοφενάκη.¹²⁷ Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, η χορήγηση πεθιδίνης (συνθετικό οπιοειδές), λίγο πριν τη χειρουργική επέμβαση, απέδωσε αναλγητική δράση μτχ.

Αυτό ίσως οφείλεται στο ότι οι κατιούσες σεροτονινεργικοί οδοί είναι σημαντικές για την αναλγητική δράση της μορφίνης.^{123,124} Οι Malmberg et al, το 1995, δημοσίευσαν ότι, σε θεραπευτικές δόσεις, η μορφίνη καταστέλλει την έκκριση προσταγλανδινών νωτιαίως, όπως και η ακεταμινοφαίνη.¹¹⁶ Επίσης, οι Marquez et al δημοσίευσαν ότι οι εγκεφαλίνες συνδέονται με την αναλγητική δράση της μορφίνης, αλλά όχι με την κινητική ευαισθησία (locomotor sensitization) και την conditioned place preference (CPP).¹³⁸ Οι Fattore et al δημοσίευσαν ένα review, το 2004, όπου αποκάλυπταν τη σχέση των ενδοκανναβινοειδών με τους υποδοχείς των οπιοειδών.¹⁴⁶

Οι μελέτες για τη δράση της ακεταμινοφαίνης στους υποδοχείς CB είναι αντιφατικές.¹⁴² Το 2004, οι Rafa et al δημοσίευσαν ότι, τα ενδογενή οπιοειδή έχουν άμεση σχέση με την κεντρική αναλγητική δράση της ακεταμινοφαίνης.⁴¹ Ο νευρικός ηλεκτρικός ερεθισμός προλαμβάνεται με την ακεταμινοφαίνη, που συνηγορεί για την κεντρική της δράση.¹⁴⁶

Η περιφερική δράση της ακεταμινοφαίνης δεν έχει ακόμα αποκλειστεί.^{92,111,127} Επίσης, μελέτες σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι, η τοπική χορήγηση οπιοειδούς σε φλεγμένων ιστό, είχε αναλγητική δράση.⁸⁷

Έχουν δημοσιευτεί μελέτες σε μύες για την δράση της ακεταμινοφαίνης στην περιφερική φλεγμονώδη υπεραλγησία¹⁰⁸ και τη μηχανική αλλοδυνία¹⁰⁹ και έχουν αποδοθεί στη δράση της στους κανναβινοειδικούς υποδοχείς.¹⁰⁸ Η παρατήρηση ότι, η ακεταμινοφαίνη ίσως δρα περιφερικά, μέσω των υποδοχέων της αδενοσίνης A1, μπορεί να αποτελέσει αφορμή για περισσότερες μελέτες για την θεραπεία του πόνου με τον βελονισμό⁹³ και την αμιτρυπτίνη.⁹⁴ Ακόμα δεν έχει ανακαλυφθεί κάποιος υποδοχέας της ακεταμινοφαίνης πάνω στον οποίο να δρα άμεσα. Η αναλγητική της δράση στηρίζεται στην αναγνώριση έμμεσων δεικτών και αυτό απαιτεί πολύ καλή γνώση των ενδογενών μηχανισμών του πόνου.⁸⁷ Αποτελεί το αποτελεσματικότερο αναλγητικό στον οξύ και ήπιο έως μέτριο πόνο (level I evidence).¹²⁵ Το 2013, οι Andersson et al δημοσίευσαν μια μελέτη, όπου αποκάλυψαν ότι, η αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης, οφείλεται στην ενεργοποίηση των νωτιαίων TRPA1 υποδοχέων, μετά από νωτιαία ή από του στόματος χορήγησή της.¹³⁷

Οι Goulg et al, το 2012, δημοσίευσαν ότι η δέσμευση και άλλων ουσιών, εκτός της AM404, από τους 5-HT₂ υποδοχείς και η ενεργοποίηση των CB₁ υποδοχέων, είναι αποτέλεσμα των 5-HT νευροδιαβιβαστικών μηχανισμών. Επίσης, δημοσίευσαν ότι, η ακεταμινοφαίνη, σε δόση 300 mg/kg ενδοπεριτοναικά, μειώνει τις προσταγλανδίνες στον εγκέφαλο των μυών, στους νεφρούς και στο αίμα.⁹⁸ Η αγχολυτική δράση, η χαλαρότητα, η ηρεμία και το αίσθημα ευφορίας της ακεταμινοφαίνης (παρόμοια δράση με τη δράση της ινδικής κάνναβης), πιθανώς οφείλεται στη

δοσοεξαρτώμενη δράση της στους CB1 υποδοχείς, όπως αποδείχθηκε πειραματικά.¹³⁶ Οι Baliki et al, το 2006 και οι Newberg et al, το 2011, δημοσίευσαν ότι, η αντίληψη του πόνου και η συναισθηματική αντίδραση, καταπνίγεται από την ακεταμινοφαίνη.^{134, 135} Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τον ακριβή ρόλο των κανναβινοειδικών υποδοχέων⁹⁸ και τη δράση των TRPV1 υποδοχέων, στην αναστολή των Ca(v)3.2 calcium channels και την υπερνωτιαία αναλγητική δράση της.¹⁴⁷ Επίσης, μελέτες για την επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης στην αναστολή της δράσης της ακεταμινοφαίνης στους ανθρώπους πρέπει να γίνουν. Προκλινικές μελέτες έχουν γίνει το 1973 και ακολούθησαν το 2006 και το 2012.^{101,102,86} Το 2005, οι Hogestatt et al έχουν δημοσιεύσει πειραματική μελέτη, όπου η αναστολή του FAAH αναστέλλει την αλγαισθητική δράση της ακεταμινοφαίνης.⁷¹

Το 2013, οι Elmas et al δημοσίευσαν μελέτη σε μύες, σε hot plate και tail flick, για τη δράση της μεταμιζόλης (dipyrone-metamizole) στους υποδοχείς CB1.⁸⁵

Επίσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη περιφερική δράση της ακεταμινοφαίνης και την πιθανή της δράση στις κατιούσες σεροτονινεργικές οδούς,⁸⁶ στο περιφερικό σύστημα των κανναβινοειδών και τη συσχέτισή της με τους υποδοχείς της αδενοσίνης.⁹⁵

Στη μελέτη μας, όπως και σε κάθε πειραματική μελέτη ζωικού μοντέλου, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Το δείγμα της μελέτης μας ήταν σχετικά μικρό, ενώ μπορεί να υπάρχουν και αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα και την κατάλληλη χορηγούμενη δόση (για αποφυγή τοξικότητας στα ζώα, αλλά και αποφυγή υποθεραπείας).

Ενώ το ζωικό πρότυπο που μελετήσαμε, έχει αρκετά κοινά με τους ανθρώπους, στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αντίληψης του πόνου, θα πρέπει να υπολογίσουμε ότι, δεν είναι ακόμα γνωστοί όλοι οι μηχανισμοί του πόνου. Επίσης, η εκτίμηση και η αναγνώριση του πόνου είναι δύσκολη στα ζωικά μοντέλα.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα στοιχεία των μελετών των Mallet et al, σε συνδυασμό με τα στοιχεία των Hogestatt et al, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η δράση της ακεταμινοφαίνης, χορηγούμενης από το στόμα (per os), είναι μια πολύπλοκη διαδικασία.^{57,65} Η αναλγητική της δράση είναι αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης μεταξύ των περιφερικών, νωτιαίων και υπερνωτιαίων κέντρων. Παρόλο που η ακεταμινοφαίνη καταναλώνεται από εκατομμύρια ανθρώπους καθημερινά,^{86,98} ακόμα δεν έχει βρεθεί ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της. Χρειάζονται περισσότερες πειραματικές μελέτες, για να μπορέσουμε να καταλάβουμε πλήρως τον ακριβή μηχανισμό δράσης αυτού του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της πειραματικής μελέτης χρειάζεται να εκτιμηθούν στην κλινική πράξη. Οι πρώτες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η χρήση ακεταμινοφαίνης είναι αρκετά ικανοποιητική και ασφαλής στον οξύ πόνο. Η χορήγηση ακεταμινοφαίνης, βιβλιογραφικά, εμφανίζει λιγότερες επιπλοκές από τη μορφίνη. Χρειάζονται ακόμα περισσότερες μεγάλες ποιοτικές κλινικές μελέτες, που να συγκρίνουν αυτά τα δύο φάρμακα, έτσι ώστε να αξιολογήσουμε τα πρωτόκολλα που ακολουθούμε για την αντιμετώπιση του πόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βικιλεξικό-google.com.
2. Μπαμπινιώτης Γ. Κέντρο λεξικολογίας.ΒΗΜΑ-12.02.2000.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In James N Cambell(Ed):Pain 1994, An up date review. IASP press, Seattle 1994;210.
4. Φασουλάκη Α. Αναισθησιολογία, Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης ,2005.
5. Morgan G.E. Κλινική Αναισθησιολογία, Αθήνα,2η Έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου,2000.
6. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acutr pain. British Journal of Anesthesia 1989;63;139-146
7. Ανισογλου-Αναστασιάδου Γ. Pre-emptive αναλγησία.Θέματα Αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής.
8. Βαδαλούκα Α, Βραχνού Ε, Σιαφάκα Ι.Κατευθυντήριες οδηγίες της ελληνικής εταιρείας θεραπείας πόνου και παρηγορικής αγωγής για την φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Αθήνα. Έκδοση 10, 2010.
9. 5ο Σεμινάριο Νευρολογία, Περιοχική αναισθησία, Πόνος.CEEA-Θες/νίκη,2010 .
10. Βαδαλούκα Α. Ελληνική αντικαρκινική Εταιρία/google.com.
11. Ιατρού Χ. Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο. Ελληνικό περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής 2003;1:48-57.
12. Ζαραλίδου Α, Μαιδάτση Π, Γοργίας Ν, Γκιάλα Μ. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι εκλεκτικοί ανατολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2) στην αντιμετώπιση του πόνου. Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής .2004;2:11-24.
13. Kehlet H,Dahl Jb. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain relief. Anesth Analg 1993;77:1048-1056.
14. Ζαραλίδου Α. Χρόνιος καλοήθης πόνος. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής θεραπείας 1994;4:8.
15. Woolf J, Chong Mun-Seug. Pre-emptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analgesia 1993; 7:362-72.
16. Petersen-Felix S. Neuroplasticity and wind-up. Theoretical and clinical aspects in proceedinds of the 7th world congress of veterinary anesthesia Bern, Switzerland 2000;20-23:1-4
17. Dikenson A. Pharmacology of pain transmission control, in James N Cambell, pain (1996),an update review. IASP press, Seattle 1996,113-21.19.

18. Loeser DJ, Meltzack R. Pain: an overview. *The Lancet* 1999; 353:1607-9.
19. Treed RD, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992 ;38 :397-421.
20. Coderre TJ, Vacarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Research* 1990 ;535:55-158.
21. Τσολάκη Μ. Ο πόνος και η αντιμετώπιση το. Πέματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής 199;8:7-38.
22. Schmitt KT. Modulation of peripheral endogenous opioid analgesia by central afferent blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:195-202.
23. Dickenson A. Pharmacology of pain transmission control. *Pain* 1996; IASP press, Seattle 1996:113-21.
24. Mirand HF, Silva E, Pinardi G. Synergy between the antinociceptive effect of morphine and NSAIDs. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82(5):331-8.
25. Ruggieri V, Vitale G, Pini A, Sandrini M. Differential involvement of opiodergic and serotonergic systems in the anticeptive activity of N-arachidonoylphenolamine (AM404) in the rat: comparison. *Arch Pharmacol* 2008; 377:219-229.
26. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996;308(1):31-40.
27. Smith H. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12:269-280.
28. Morse HN. Ueber eine neue Darstellungsmethode der acetamidophenole. *Ber Deutscher Chem Ges* 1878;11: 232-233.
29. Von Mering J. Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica. *Ther Monatsch* 1893; 7:577-587.
30. Bebenista-jozwiak M, Nowak J. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concer. *Acta Poloniae Pharmaceutica-drug research* 2014; 1:11-23.
31. Crawley B, Saito O, Malkmus S, Fitzsimmons B, Hua XY, Yaksh TL. Acetaminophen prevents hyperalgesia in central pain cascade. *Neurosci Lett* 2008;442: 50-53.
30. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12:46-55.
31. Choi SS, Lee JK, Sush HW. Antinociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate models. *Brain Res*, 2001 ;921: 233-9.
32. Ferrari RA, Ward Sj, Zobre CM, Van Llew DK, Perrone MH, Connell MJ. Estimation of the vivo effect of cyclooxygenase inhibitors on prostaglandin E2 levels in mouse brain. *Eur j Pharmacol* 1990; 179:25-34.

32. Ruud EL, Wilhelms B, Eskilsson A, Vasilache AM, Elander L, Engblom D, Blomqvist A. Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology* 2013; 71:124-129.
33. Courade J.P, Besse D, Delchambre C, Hanoun N, Eschalier A, Caussade F, Cloarec A. Acetaminophen distribution in the rat central nervous system. *Life Sci* 2001; 69:1455-1464.
34. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol(4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240:410-411.
35. Andersson DA, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, Bucher B, Galzi J-L, Sterner O, Bevan S, Hogestatt ED, Zygmunt PM. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun* 2011; 2:551.
36. Bonnefont J, Daulhac L, Etienne M, Chapuy E, Malet C, Ouchchane L, Deval c, Courade J-P, Ferara M, Eschalier A, Clotes E. Acetaminophen recruits spinal p42/p44 MAPKs and GH/IGF-1 receptor to produce analgesia via the serotonergic system. *Mol Pharmacol* 2007; 71:407-415.
37. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu I, Ercicyes N. Possible involvement of opiodergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci* 2004; 94:161-165.
38. Ruggieri V, Vitale G, Pini LA, Sandrini M. Differential involvement of opiodergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonyl-phenolamine (AM404) in the rat: Comparison with paracetamol. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 377:219-229.
39. Millan MJ. Descending control of pain. *Progr Neurobiol* 2002; 66:355-474.
40. Pickering G, Moustafa F, Desbrandes S, Cardot JM, Roux D, Dubray C. Paracetamol and opioid pathways: a pilot randomized clinical trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27(3):339-45.
41. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opiod receptors and acetaminophen(paracetamol). *Eur J Pharmacol* 2004;503(1-3):209-10.
42. Marek GJ. Behavioral evidence of mu-opioid and 5-HT_{2A} receptor interaction. *Eur J Pharmacol* 2003; 474:7-83.
43. Sandrini M, Vitale G, Ruggieri V, Pini LA. Effect of acute and repeated administration of paracetamol on opiodergic and setononergic system in rats. *Inflamm Res* 2007; 56:139-142.
44. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 308:31-40.
45. Pelissier T, Halloui A, Paeile C, Eschalier A. Evidence in central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5-HT₃ receptors. *Neuroreport* 1995 ;6:983-993.
46. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, eschalier A. Mecanisme de l'action antinociceptive du paracetamol. *Drugs* 2003 ;63 : 1-4.

47. Sufka KJ, Shomburg FM, Giordano J. Receptor mediation of the 5-HT-induced inflammation and nociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 ; 41: 53-56.
48. Bonnefont J, Chapuy E, Clottes E, Alloui A, Eschalier A. Spinal 5-HT 1A receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: Effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. *Pain* 2005 ;114:482-490.
49. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: Evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003; 99:976-981.
50. Bonnefont J, Dauhac L, Etienne M, Chapuy E, Mallet C, Ouchchane L, Deval C, Courade JP, Ferrara M, Eschalier A, Clottes E. Acetaminophen recruits spinal p42/p44 MAPKs and GH/IGF-1 receptors to produce analgesia via the serotonergic system. *Mol Pharmacol* 2007; 71:407-415.
51. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:371-378.
52. Aloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron, reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 443:71-77.
53. Chen C, Bazan NG. Acetaminophen modifies hippocampal synaptic plasticity via a presynaptic 5-HT₂ receptor. *Neuroreceptor* 2003; 14:743-747.
54. Bardin L, Lavarenne J, Eschalier A. Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 2000; 86:11-18.
55. Tjolsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 1991; 193:193-201.
56. Raffa RB, Codd EE. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci* 1996;59: L37-L40.
57. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, Nargeot J, Eschalier A. Acetaminophen: A central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT (3) receptor-mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66:728-734.
58. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Eschalier A. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving with 5-hydroxytryptamine 3 receptor: In vitro and in vivo evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 287:8-14.
59. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998; 395:381-383.

60. Maione S, Bisogno T, de Novellis V, Palazzo E, Cristino L, Valenti M, Petrosino S, Gugliemotti V, Rossi F, Di Marzo V. Elevation of endocannabinoid levels in the ventrolateral periaqueductal grey through inhibition of fatty acid amide hydrolase affects descending nociceptive pathways via both cannabinoid receptor type 1 and transient receptor potential vanilloid type-1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316:969-982.
61. Meng ID, Johansen JP. Antinociception and modulation of rostral ventromedial medulla neuronal activity by local microinfusion of a cannabinoid receptor agonist. *Neuroscience* 2004; 124:685-693.
62. Cicherwicz DL. Synergic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci* 2004; 74:1317-1324.
63. Mallet C, Daulhac L, Bonnefort J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert F, Eschalier A. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008; 139:190-200.
64. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews* 2006; 12:250-275.
65. La Rana G, Russo R, Campolongo P, Bortolato M, Mamgieri RA, Cuomo V, Iacono A, Mattace Raso G, Meli R, Pinomelli D, Calignano A. Modulation of neuropathetic and inflammatory pain by the endocannabinoid transport inhibitor AM404 9(N-[4-Hydroxyphenyl]-eicosa-5,8,11,14-tetraenamide) *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317:1365-1371.
66. Caballo FJ, Navarrete CM, Hess S, Fiebich BL, Appendino G, Macho A, Munoz E, Sancho R. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:1013-1023.
67. Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000; 57:288-295.
68. Vaughan CW, McGregor IS, Christie MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999; 127:935-940.
69. Costa B, Siniscalco D, Trovato AE, Comeli F, Sotgiu ML, Coleoni M, Maione S, Rossi F, Giagnoni G. AM 404, an inhibitor of anandamide uptake, prevents pain behavior and modulates cytokine and apoptotic pathways in a rat model of neuropathetic pain. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 1022-1032.
70. Smith HS. A novel hypothesis of a potential antinociceptive mechanism of acetaminophen. Presented at the Capitol District Pain Meeting. October, 2008. Albany, NY.
71. Hogestatt Ed, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. Conversion of acetaminophen to bioactive N-acylphenolamine AM404

via fatty acid amide hydrolase-dependant arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280:31405-31412.

72. Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Asian S, Piomelli D, Vaughan CW. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Br J Pharmacol* 2006; 147:281-288.

73. LoVerme JL, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignato A, Piomelli D. The nuclear receptor peroxisome proliferators-activated receptor-(alpha) mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 2005; 67:15-19.

74. Calignono A, La Rana G, Giuffrida A, Piomeli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998;394: 277-281.

75. Calignato A, La Rana G, Piomeli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 2001; 419:191-198.

76. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998; 76:189-199.

77. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol* 2002; 135:181-187.

78. Mazzari S, Canela R, Petreli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl) dodecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 1996;300 :27-236.

79. Farquhar-Smith WP, Rice AS. A novel neuroimmune mechanism in cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2003; 99:1391-1401.

80. Helyes Z, Nemeth J, Than M, Bolcskei K, Pinter E, Scolcsanyi J. Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat. *Life Sciences* 2003; 73:2345-2353.

81. Godfrey L, Bailey I, Toms NJ, Clarke GD, Kitchen I, Hourasi Sm. Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol* 2007;562(1-2):68-71.

82. Hinz B, Brune K. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71:20.

83. Kis B, Snipes J, Busija DW. *J Pharmacol. Exp. Ther* 2005; 315:1.

84. Botting R, Samir Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids* 2005;72:85-87.

85. Elmas P, Ulugol A. Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyrone. *J Neural Transm* 2013; 8th Congress of the European Federation of IQSP Chapters; Florence, Italy.

86. Sawynok J, Reid AR. Caffeine inhibits antinociception by acetaminophen in the formalin test by inhibiting spinal adenosine A1 receptors. *European Journal of Pharmacology* 2012;674: 248-254.
87. Liu J, Reid A, Sawynok J. Antinociception by systemically-administered acetaminophen (paracetamol) involves spinal serotonin 5-HT₇ and adenosine A1 receptors, as well as peripheral adenosine A1 receptors. *Neuroscience Letters* 2013; 534:64-68.
88. Aley KO, Green PG, Levine JD. Opioid and adenosine peripheral antinociception are subject to tolerance and withdrawal. *Journal of Neuroscience* 1995; 15:8031-8038.
89. Bannwarth B, Netter P, Lapique F, Gillet P, Pere P, Bocard E, Royer RJ, Gaucher A. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of paracetamol. *British Journal of Pharmacology* 1992; 34:79-81.
90. Lima FO, Souza GR, Verri WA, Parada CA, Ferreira SH, Cunha FQ, Cunha TM. Direct blockade of inflammatory hypernociception by peripheral A1 adenosine receptors: involvement of the NO/cGMP/PKG/KATP signaling pathway. *Pain* 2010; 151:506-515.
91. Sawynok J. Adenosine and pain, in S: Massino, D. Boison(Eds), *Adenosine A Key link between metabolism and central nervous system activity*, Springer, NY, 2013, pp,343-360.
92. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschali r AI. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test. Evidence for a supraspinal, serotonin-dependant antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003; 9:976-981.
93. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X, Chen JF, Schnermann J, Takano T, Bekar L, Tieu K, Nedergaard M. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neuroscience* 2010;13 :883-89.
94. Liu J, Reid AR, Sawynok J. Spinal serotonin 5-HT₇ and adenosine A1 receptors, as well as peripheral adenosine A1 receptors, are involved in antinociception by systemically administered amitriptyline. *European Journal of Pharmacology* 2012; 698:213-219.
95. Sousa VC, Assaife-Lopes N, Ribeiro JA, Pratt JA, Brett RR, Sebastiao AM. Regulation of hippocampal CD1 receptor actions by adenosine A1 receptors and chronic caffeine administration: implications for effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on spatial memory. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:472-487.
96. Rafa RB, Stone DJ, Tallarida RJ. Discovery of self-synergistic spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; 295:291-294.
97. Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, Raffa RB. What do we (not) know about how paracetamol(acetaminophen) works? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010;35: 617-638.

98. Mallet C, Barriere DA, Ermund A, Jonsson BAG, Eschaliere A, Zygmunt P, Hogestatt ED. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen -induced antinociception. *Plos One* 5 2010; e12748:1-11.
99. Bertollini A, Ferari A, Ottami A, guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250-275.
100. Bandschapp O, Filitz J, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain* 2011; 152:1304-1310.
101. Siegers CP. Effects of caffeine on the absorption and analgesic efficacy of paracetamol in rats. *Pharmacology* 1973;10: 19-27.
102. Godfrey L, Yan L, Clarke GD, Ledent C, Kitchen I, Hourani SMO. Modulation of paracetamol antinociception by caffeine and by selective adenosine A2 receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;531: 80-86.
103. Prt CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179: 1011-1014.
104. Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 32:317-320.
105. Granados-Soto V, Flores-Murieta FJ, Lopez-Munoz FJ, Salazar LA, Villareal JE, Castaneda-Hernandez G. Relationship between paracetamol plasma levels and its analgesic effect in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44:741-744.
106. Abramson SR, Weissman G. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989;32:1-9.
107. Raffa RB, Codd EE. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci* 1996; 59:37-40.
108. Ferriera SH, Lorenzetti BB, Correa FM. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. *European Journal of Pharmacology* 1978; 53:39-48.
109. Dani M, Guindon J, Lambert c, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *European Journal of Pharmacology* 2007; 573:214-215.
110. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anesthesiol Scand Suppl* 1995; 103:1-44.
111. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological finding. *Inflammopharmacology* 2013;21(3):201-32.
112. Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol* 2007; 7:562(1-2):68-71.

113. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur J Pharmacol* 204; 503:209-10.
114. Hua XY, Chen P, Marsala m, Yaksh TL. Intrathecal substance P-induced thermal hyperalgesia and spinal release of prostaglandin E2 and amino acids. *Neuroscience* 1999;89: 525-534.
115. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2(COX-2) but not COX-1. *J Neurosci* 2011;21:5847-5853.
116. Malmberg AB, Yaksh TL. The effect of morphine on formaline-evoked behavior and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E2 using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995;114: 1069-1075.
117. Swierkosz T, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting R. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sc Monit* 2002;8(12):496-503.
118. Bouteau O, Aronoff DM, Richardson JH et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthetases. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:7130-5.
119. Zygmunt PM, Chuang H, Movahed P, Julius D, Hogestat ED. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *Eur J Pharmacol* 2000; 396 :39-42.
120. De Petrocellis L, Bisogno T, Davis JB, Pertwee RG, Di Marzo V. Overlap between the ligand recognition properties of the anandamide transport and the VR1 vanilloid receptor: inhibitors of the anandamide uptake with negligible capsaicin-like activity. *FEBS* 2000; 483:52-56.
121. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine3 receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp* 1996; 278:8-14.
122. Alloui A, Pelissier T, Dubray C, Lavarenne J, Eschalier A. Tropisetron inhibits the antinociceptive effect of intrathecally administered paracetamol and serotonin. *Fund Clin Pharmacol* 1996;443: 71-77.
123. Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res* 2001;915:218-226.
124. Auerbach S, Fornal C, Jacobs BL. Response of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus to morphine, noxious stimuli, and periaqueductal gray stimulation in freely moving cats. *Exp Neurol* 1985; 88:609-628.

125. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004 Jun;100(6):1573-81.
126. KuKanich Butch. Pharmacokinetics of acetaminophen, codeine and the codeine morphine and codeine-6-glucuronide in healthy Greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2010;33(1):15-21.
127. Schweizer A, Brom R. Differentiation of peripheral and central effects of analgesic drugs. *Int J Tissue React* 1985 ;7(1):79-83.
128. McGrill M, Lebofsky M, Norris K, Slawson M, Lynn Bajt M, Xie Y, Williams D, Wilkins D, Rollins D, Jaeschke H. Plasma and liver acetaminophen-protein adduct levels in mice after acetaminophen treatment: Dose-response, mechanisms and clinical implications. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;269(3):240-249.
129. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomeli D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997; 277:1094-7.
130. Schultz ST. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70:227-31.
131. Hinz B, Dormann H, Brune K. *Arthritis Rheum* 2006;54:282.
132. Simmons DL, Chandrasekharan NV, Hu D et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315:1412.
133. Goulg G, Seillier A, Weiss G, Giuffrida A, Burke T, Hensler J, Rock C, Tristan A, McMahon L, Salazar A, O'Connor L, Satsangi N, Satsangi R, Gu T, Treat K, Smolik C, Schultz S. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38(2):260-269.
134. Baliki MN, Chiavo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006; 26:12165-73.
135. Newberg AB, Hersh EV, Levin LM, Giannakopoulos H, Secreto SA, Wintering NA, Ferrar JT. Double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study of cerebral blood flow patterns employing SPECT imaging in dental postsurgical pain patients with and without pain relief. *Clin Ther* 2011;33:1894-1903.
136. Umathe SN, Manna SS, Utturwar KS, Jain NS. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(7):1191-9.
137. Andersson D, Gentry C, Alenmyr I, Killander d, Lewis S, Andersson A, Bucher B, Galzi J-L, Sterner O, Bevan S, Hogestatt E, Zygmunt P. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Nature Communications*; 551:1559.

138. Marquez P, Baliram R, Lutfy K. Differential involvement of enkephalins in analgesic tolerance, locomotor sensitization and conditioned place preference induced by morphine. *Behav Neurosci* 2006; 120(1):10-15.
139. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 531(1-3): 280-1.
140. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert F, Eschalier A. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008;139(1):48-56.
141. Hama AT, Sagen J. Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Neuropharmacology* 2010;58(4-5):758-66.
142. Anikwue R, Huffman JW, Martin ZL, Welch SP. Decrease in efficacy and potency of non-steroidal antiinflammatory drugs by chronic delta (9)-tetrahydrocannabinol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;454(2-3): 340-6.
143. Haller VL, Civhewicz DL, Welch Sp. Non-cannabinoid CB1, non-cannabinoid CB2 antinociceptive effects of several novel compounds in the PPQ stretch test in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;546(1-3):60-8.
144. Fattore L, Cossu G, Spano MS, Deiana S, Fadda P, Scherma M, Fratta W. Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Crit Rev Neurobiol* 2004 16(1-2):147-148.
145. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol* 2006 ;57(5):113-24.
146. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991 ;49(4):350-4.
147. Kerckhove N, Mallet C, Francois A, Boudes M, Chemin J, Voets T, Bourinet E, Alloui A, Eschalier A. Ca_v3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain* 2014;155(4):764-72.
148. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, Nargeot J, Eschalier A. Acetaminophen a central analgesic drug that involves a spinal TRPV1-sensitive, non 5-HT₃ receptor mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66:728-734.
149. Dogrul A, Seyrek M, Akgul EO, Cayci T. Systemic paracetamol-induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT₇ receptors. *European Journal of Pharmacology* 2012; 677:93-101.
150. Bardin L. The complex role serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav. Pharmacol* 2011; 22:390-404.

151. Lynch JJ, Wade CL, Zhong CM, Mikusa JP, Honore P. Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 2004; 110(1-2):56-63
152. Azizkhani R, Pourafzali SM, Baloochestani E, Masoumi B. Comparing the analgesic effect of intravenous acetaminophen and morphine on patients with renal colic pain referring to the emergency department: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(9):772-6. *J Res Med Sci*. 2013 Sep;18(9):772-6.
153. Van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(1):159-65.