

PREPARATE CARE INFLUENȚEAZĂ PLASTICITATEA NEURONALĂ

Ludmila Bumacov

Catedra farmacologie și farmacologie clinic

Summary

Influence of different classes of drugs on neural plasticity

Recent studies demonstrate that neurogenesis, the creation of new brain cells, occurs in the adult human. Many of these new neurons survive and integrate themselves into the working brain, suggesting the potential for a self-healing brain.

Adult neurogenesis is an extremely dynamic process that is regulated in both a positive and negative manner by environmental, endocrine, and pharmacological stimuli. This indicates that neurogenesis is a form of neural plasticity that contributes to the ability of the brain to process, adapt, and respond to stimuli.

Antidepressants (SSRI and tricycles) opiates, benzodiazepines, psychostimulants, and other classes of drugs (antipsychotics, antiepileptics, analgesics) are known to have long-term effects that are mediated by alteration of synaptic plasticity. In addition to their properties, repeated use of these drugs can influence cognition, learning, and memory.

The focus of this work is to briefly describe influence of different drugs on neural plasticity.

Rezumat

Cercetări recente au constatat, că creierul are proprietăți de recuperare funcțională în urma unei leziuni prin sinteza de noi celule nervoase și formarea de noi conexiuni între neuroni - neurogeneza sau neuroplasticitatea.

Există dovezi că neurogeneza servește ca suport specific al memorării și învățării. Neuroplasticitatea este un proces dinamic pe parcursul dezvoltării umane - de la stadiul de nou-născut până la bătrânețe și poate fi influențat de diferiți factori endogeni și exogeni.

Preparatele medicamentoase cu acțiune specifică asupra sistemului nervos central precum și alte clase de medicamente (inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressivul triciclic, opiidele, antipsihoticele, analgezicele, ș.a) pot influența pozitiv sau negativ plasticitatea cerebrală.

Lucrarea este dedicată relatării influenței unor preparate medicamentoase asupra neurogenezei.

S-a considerat mult timp că sistemul nervos central nu își poate înlocui celulele degenerate. Această incapacitate era pusă pe seama depistării cicatricelor gliale, lipsei factorilor neurotrofici care susțin creșterea celulară, prezenței factorilor neurotoxici care împiedică remielinizarea în creierul afectat de diferite afecțiuni. Recuperarea parțială a unor funcții cerebrale pierdute, era explicată prin preluarea funcției date de către alte structuri nervoase, prin activarea unor circuite secundare, prin mecanisme adaptatorii celulare sau prin reînvățare.

Cercetări recente au constatat, că creierul are proprietăți de recuperare funcțională în urma unei leziuni și ca urmare a preluării funcției de către alte structuri nervoase, dar și ca urmare a reorganizării țesutului nervos, care are la bază sinteza de noi celule nervoase și formarea de noi conexiuni între neuroni - neuroplasticitatea sau neurogeneza.

Mai multe echipe de cercetători au descoperit în ultimul deceniu probe de neurogeneza adultă în cazul pasărilor, sobolanului, maimuțelor și omului. Procesul de regenerare ar surveni sub efectul diferiților factori: acumulării de cunoștințe, exercițiilor fizice sau stării de bine.

A fost demonstrat, că neuroplasticitatea se manifestă în trei ipostaze principale: pe parcursul dezvoltării umane - de la stadiul de nou-născut până la bătrânețe, în cursul învățării și în cursul recuperării după o leziune sau boală neurologică la nivel motor, senzitiv sau cognitiv. Există dovezi că neurogeneza servește ca suport specific al memorării și învățării.

Fenomenu neurogenezei apare mai evident în anumite regiuni ale creierului, cum ar fi girusul dentat, hipocamp și sistemul olfactiv. Plasticitatea sinaptică se manifestă în creierul

limbic (compus din amigdală, hipocamp) care participă la formarea amintirilor și controlează emoțiile și motivațiile. Mai ales, plasticitatea e activă în cortex, o zonă care acoperă emisferele cerebrale și care este sediul funcțiilor mentale la mamiferele superioare.

În urma observațiilor la microscop a fost relevat că plasticitatea cerebrală nu constituie apanajul neuronilor. Există și alte tipuri celulare în creier, cum ar fi celulele gliale, de 5-10 ori mai numeroase decât neuronii, care ar juca un rol important în crearea unor „rezervoare” de memorie. Fenomenul se poate produce în urma unor exerciții de învățare care angajează circuitele neuronale ale creierului. În acest caz, nu doar numărul contactelor sinaptice crește, ci și suprafața unui tip de celule gliale (astrocitele) care ar fi capabile să se transforme în neuroni în caz de leziune, ce constituie o speranță pentru terapiile viitorului.

Studierea sistemelor care continuă să producă noi neuroni de-a lungul vieții poate fi cheia stimulării neurogenezei în creierul lezat în urma unor boli degenerative, epilepsie, traumatisme cranio-cerebrale severe, accidente vascular-cerebrale, ș.a.

Preparatele medicamentoase cu acțiune specifică asupra sistemului nervos central precum și alte clase de medicamente cu acțiune asupra altor sisteme și organe pot influența pozitiv sau negativ plasticitatea cerebrală.

Una din cele mai recente descoperiri este aceea că antidepresivele din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), respectiv ai noradrenalinei cresc neurogeneza. (7). Tratamentul antidepresiv reglează neuroplasticitatea la nivelul hipocampului, crescând numărul de neuroni noi. Tratamentul cu antidepresive influențează două aspecte importante ale neurogenezei: rata proliferării celulare (numărul de neuroni noi) și supraviețuirea neuronilor nou apăruiți (8). Creșterea numărului de neuroni poate contribui la reversia atrofiei hipocampale prezente la pacienții depresivi.

Activarea neurogenezei este dependentă de tratamentul cronic cu antidepresive, corespunzând timpului de acțiune terapeutică a antidepresivelor. Studiile demonstrează că tratamentul cronic cu antidepresive inhibitoare ale recaptării de serotonină și noradrenalină pot bloca scăderea neurogenezei care rezultă prin expunerea la stres și blochează atrofia dendritelor apicale de la nivelul regiunii CA3 a hipocampului date de stress. (5)

Plasticitatea neuronală indusă de tratamentul antidepresiv implică o adaptare a unor multiple cascade intracelulare și a interrelațiilor dintre acestea. Una din aceste căi care este reglată de către antidepresive este cascada AMPc-CREB (cAMP response element-binding). CREB este unul din factorii transcripționali majori care mediază acțiunea calciului și semnalizarea AMPc. CREB joacă un rol în modelele celulare și comportamentale ale învățării

Neurogeneza în hipocamp sub acțiunea medicamentelor antidepresive explică atât efectul terapeutic specific, cât și stoparea deteriorării cognitive și creșterea performanței (după Chambers RA. et al., 2004).

Rezultatele altui studiu au arătat că la pacienții cu stroke ischemic și deficit motor moderat sau sever, prescrierea precoce a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetina) alături de fizioterapie a accelerat recuperarea motorie după 3 luni de la debutul bolii. Acest fapt a demonstrat că modularea plasticității cerebrale prin terapie medicamentoasă este o metodă promițătoare în tratamentul deficitelor motorii post-AVC.

În contrast, antidepresivele triciclice prin efectele lor anticolinergice sunt candidate, aproape sigure la inducerea unei simptomatologii foarte dezagreabile în sfera funcțiilor cognitive, prin urmare a plasticității creierului.

Un studiu farmacologic sugerează că mărirea dozei de magneziu la nivelul creierului crește neuroplasticitatea, stimulând memoria subiecților tineri sau bătrâni, sporind multe forme diferite de învățare. O examinare atentă a schimbărilor celulare asociate cu memoria a scos la iveală creșterea numărului de sinapse funcționale, activarea moleculelor semnalizatoare-cheie și majorarea proceselor sinaptice pe termen scurt și lung, procese care sunt cruciale pentru învățare și pentru memorie. Acest fapt poate reprezenta o strategie bună pentru a mări funcția cognitivă și abilitățile de cunoaștere, mai ales la copii și oamenii în vârstă.

Unele psihostimulante ca metilfenidatul au început să fie folosite în scopuri nemedicale, ca „steroizi academici”, destinate să crească performanțele cognitive ale studenților. Subiecții unei anchete printre studenți au susținut, că preparatul îmbunătățește capacitatea de concentrare, te face să te simți mai treaz sau chiar stimulează intelectul, adică influențează pozitiv plasticitatea cerebrală. Specialiștii neurologi și farmacologi sunt rezervați asupra acestor efecte.

Metilfenidatul a fost creat pentru a compensa funcționarea deficitară a unor circuite cerebrale din partea anterioară a creierului la pacienții cu tulburări de hiperactivitate și deficit atențional (ADHD). Este vorba despre circuite nervoase care leagă zonele prefrontale de alte regiuni din creier, cu funcții importante în concentrare și atenție, planificare, reglare emoțională. Pentru a comunica în aceste circuite nervoase, neuronii folosesc ca neurotransmițători dopamina și adrenalina. În sindromul de deficit atențional (ADHD) această comunicare este disfuncțională iar metilfenidatul îmbunătățește funcționarea acestor circuite nervoase, pastrând mai multă vreme dopamina eliberată de neuroni în sinapse. Aică, metilfenidatul, administrat în sindromul de deficit atențional (ADHD) influențează pozitiv neurogeneza și plasticitatea sinaptică. Medicamentul însă nu acționează la fel în creierul sănătos și poate avea efecte adverse grave, deoarece în timpul activității cognitive, neuronii consumă mai multă glucoză, moleculă a cărei degradare le asigură energia.

Un studiu recent de tomografie cu emisie de pozitroni a arătat că administrarea de metilfenidat la indivizi sănătoși, în timpul unor sarcini cognitive care solicită concentrarea atenției, reduce cu cel puțin jumătate consumul de glucoză la nivel prefrontal. Mai mult, la cei care au avut performanțe cognitive mai slabe, metilfenidatul a scăzut și mai mult capacitatea de concentrare atențională.

Prin urmare, metilfenidatul compensează disfuncțiile prefrontale din ADHD, dar poate interfera cu funcționarea circuitelor prefrontale la indivizi sănătoși, afectând plasticitatea cerebrală. La toate acestea se adaugă posibilele efecte secundare ale medicamentului: halucinații, insomnii, schimbări de dispoziție, nervozitate, migrene.

Dezvoltarea creierului produce modificări vizibile până după 30 de ani, dar continuă pe tot parcursul vieții sub forma modificării conexiunilor dintre neuroni, iar de aceste modificări depind procesele cognitive (învățarea, memoria) și emoționale esențiale. Abuzul de metilfenidat ar putea avea efecte negative ireversibile și pe termen lung asupra acestor procese de dezvoltare și plasticitate ale sistemului nervos.

O trecere succintă în revistă a medicației cu toxicitate cognitivă concomitentă, demonstrează importanța temei și complexitatea alternativelor cu care sunt confrunțați terapeuții în deciderea unui tratament adecvat, inofensiv.

Este deja de notorietate că preparatele cu efecte asupra unor funcții fundamentale ale organismului, mai ales implicate în reglarea și controlul homeostazic generează efecte de lungă durată cu risc semnificativ asupra neurogenezei și plasticității cerebrale.

Astfel în tratamentul cronic cu β -blocante adrenergice, tratamentul cu clonidină, benzodiazepine, antiepileptice, anticolinergice, etc., odată cu efectul terapeutic se manifestă potențiala și probabila toxicitate asupra plasticității cerebrale, care este prezentă în diapazonul reacțiilor adverse.

β -blocantele produc tulburări depresive, tulburări de memorie cu fenomene de pseudodemență, mai ales la propranolol și la administrarea instilațiilor oculare de timolol în glaucom.

Digoxina, cel mai prescris drog în insuficiența cardiacă la persoanele vârstnice (Families USA Foundation, 2000) influențează neuroplasticitatea prin producerea unor stări de depresie, anxietate, confuzie cu și fără episoade halucinatorii, care pot apărea și în absența unor fenomene de cardiotoxicitate chiar la concentrații plasmatiche terapeutice (0,6 – 2,6 nmol / L).

Corticosteroidii, mai ales prednisona, poate induce stări psihotice, tulburări de memorie persistente în cursul terapiei de lungă durată.

Imunochimioterapicele - interferon- α și interleukina-2 produc stări depresive severe (Malaguarnera et al., 1998).

Antibioticele - penicilinele, cefalosporinele, chinolonele, produc tulburări cognitive. Ciprofloxacina produce anxietate și agitație, iar imipenemul produce confuzie și crize convulsive.

Analgezicele opiacee provoacă depresie și delirium atât în postnarcotă (în perioada postoperatorie), cât și în managementul durerii cronice. Meperidina produce tulburări cognitive majore și frecvente, mai ales prin metabolitul său anticolinergic – normeperidina. Codeina produce sau agravează stările depresive.

Fenitoina, antiepileptic folosit pe larg, mai ales la copii cu epilepsie, poate induce neurotoxicitate corelată cu doza de administrare, dar care poate apărea și în limitele unei concentrații plasmatice normale de 40 – 79 $\mu\text{mol/L}$ (Wong et al., 1997).

Unele preparate antiparkinsoniene au efecte negative asupra plasticității cerebrale. Selegilina este răspunzătoare de frecvente stări de delirium, episoade halucinatorii, agitație, stări de sedare. L-Dopa – folosit ca atare sau în combinație cu carbidopa inițiază o suită de urmări clinice de aspect cognitiv. Amantadina – folosit ca antiparkinsonian și ca antivirotic predisune la accidente de tip suicidar, stări confuzionale, depresie, dezvoltări paranoice, modificări organice de personalitate.

Lidocaina anestezic local este predispus la simptome de confuzie și delirium.

Tratamentul cronic cu antipsihotice, prin interferență complexă cu mai multe sisteme de neurotransmisie în unele cazuri pot genera modificări importante și durabile asupra ariilor cerebrale țintă, influențând negativ plasticitatea creierului.

Benzodiazepinele care ocupă un loc preferențial în tratamentul diferitor maladii ale sistemului nervos central dar și în cele somatice au o variată mare de pattern-uri de răspuns, efecte și consecințe, care influențează neuroplasticitatea. Ca urmare a unor administrări curente de benzodiazepine dar mai ales în urma folosirii cronice a acestor sedative și hipnotice, produc mai frecvent efecte de sedare și lezări pronunțate ale performanțelor cognitive.

O nouă categorie de medicamente împotriva durerii ar putea avea efecte secundare grave asupra plasticității cerebrale, afectând funcții importante ale creierului precum cele legate de procesul de învățare și memorie.

Conform unui studiu publicat de oamenii de știință americani, noile medicamente acționează prin blocarea unui receptor specific al durerii cunoscut sub numele de TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), cunoscut și sub denumirea de capsaicin - receptor sau vanilloid -receptor 1, care se află în neuronii nociceptivi periferici și în creier. În urma unor experimente realizate pe cobai, oamenii de știință americani au stabilit o legătură dintre receptorii durerii și mecanismul memoriei și învățării. S-a constatat că receptorii TRPV1 regularizează o funcție nervoasă cunoscută sub numele de „depresie pe termen lung”, modificând intensitatea conexiunilor interneuronale. Acest proces este considerat mecanismul celular care asigură funcția memorării.

În concluzie: plasticitatea neuronală este un proces fundamental dynamic, care permite creierului să recepționeze informații din mediu și să formeze răspunsuri adaptate la stimuli noi. O serie întregă de medicamente, repute pentru eficiența lor terapeutică în diferite maladii și stări patologice, posedă printre proprietățile lor farmacologice și efecte ce influențează pozitiv sau negativ plasticitatea cerebrală. Aceste date nu trebuie omise de clinicieni dar necesită a fi luate în considerare la instituirea unui tratament farmacologic adecvat.

Bibliografie

1. Lamprecht R, LeDoux J, 2004 – Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci.* 5, 45-54. *Ann Rev.*
2. LeDoux J, 2000 – Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci.*, 23, 155-184.
3. Kim J, Diamond DM, 2002 – The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.*, 3, 453-462.
4. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS, 1992 – Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J.Pharmacol.*, 222, 157-162.

5. Trentani A, Kuipers SD, Ter Horst GJ, Den Boer JA, 2002 – Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: implications for stress-related cortical pathology? Eur J Neurosci., 15, 1681-1691.
6. Duman R, 2004 – Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. Neuromol Med., 5, 11-26.
7. Malberg J, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS, 2000 – Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. J Neurosci., 20, 9104-9110.
8. Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R, 2001 – Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. Eur J Pharmacol., 411, 67-70.

UNELE PARTICULARITĂȚI FARMACOLOGICE ALE COPTIZINEI

**Rodica Peredelcu¹, Veaceslav Gonciar¹, Corina Scutari¹, Vasile Cazacu¹,
Igor Casian², Ana Casian²**

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Agenția Medicamentului²

Summary

Some pharmacological effects of coptisine

Celandine is a very valuable plant for medicine and pharmacy because of rich content of biologically active compounds. It is used widely in popular medicine as spasmolytic, cholagogue, antiseptic, antiinflammatory, diuretic, analgesic drug. It is used in the treatment of diseases of the gastrointestinal and urinary tract. Due to the fact that have not been sufficiently elucidated mechanisms of mentioned pharmacological effects, it is necessary to make experimental studies with the fundamental and practical implementation of coptisine.

Rezumat

Rostopasca este o plantă foarte valoroasă pentru medicină și farmacie, datorită conținutului bogat de compuși biologic activi. Se utilizează pe larg în medicina populară în calitate de remedii spasmolitice, colagoge, antiseptice, antiinflamatoare, diuretice, analgezice etc. Tratează boli ale tractului gastrointestinal și urinar. Datorită faptului, că până în prezent nu au fost elucidate pe deplin mecanismele efectelor farmacologice nominalizate, este necesară înfăptuirea studiilor experimentale asupra coptizinei cu implimentarea fundamentală și aplicativă a acesteea.

Substanțele biologic active naturale se utilizează pentru sintetizarea unui număr mare de remedii terapeutice, de aceea obținerea fitopreparatelor eficiente rămâne actuală, întrucât ele au unele priorități în comparație cu remediile sintetice. Una din sursele de perspectivă pentru obținerea remediilor din acest grup este rostopasca.

Nu se știe data exactă când rostopasca i-a dezvăluit omului virtuțile sale vindecătoare. Cert este, că ea era folosită în antichitate pentru vindecarea bolilor de ficat. Studiul ei sistematic a început abia în secolul al XIX-lea, dar până în prezent, rețetele populare depășesc ca număr și importanță medicamentele sintetizate din ea. Rostopasca e foarte populară și răspândită în toate zonele țării, dovadă fiind numeroasele denumiri cu care a fost botezată din sud și până în nord (multe dintre ele pornind chiar de la bolile pe care le vindecă): buruiană de negei, buruiană de pecingine, gălbenare, oiască etc. În folclor, sub numele de Crucea Voinicului și Buruiană de cele sfinte, rostopasca era considerată ca plantă magică, adusă din Rai. Cu toate că, folosită în doze mari, planta e toxică (provoacă vome, colici abdominale, diaree și amețeli), oamenii o folosesc de sute de ani, știind să-i valorifice virtuțile vindecătoare, numeroase și foarte eficiente în tratarea negilor și a altor afecțiuni ale pielii, precum și în tratarea bolilor de splină, de fiere și de ficat [1, 3, 9, 13].