



# DUREREA

Vol. XV, Nr. 2      Aprilie - Iunie 2005

ISSN 1220-8752

REVISTA ASOCIAȚIEI ROMÂNE PENTRU STUDIUL DURERII

## Comitet editorial

Editor Șef  
Dr. Virgil DINCĂ PhD

Editor fondator  
Dr. Lucian SANDU PhD

Consiliul de redacție

Șef. Lucr. Dr. Elena COPACIU PhD

Dr. Iulian HAINĂROSIE

Conf. Dr. Gabriel IACOB PhD

Prof. Dr. Adriana Sarah NICA PhD

Conf. Dr. Cristina PANEA PhD

Conf. Dr. Ștefan NEAGU

Dr. Cristina Anca TUDOR

Email: [arsd@cmb.ro](mailto:arsd@cmb.ro)  
[www.arsd.ro](http://www.arsd.ro)

Publicat și distribuit de  
Asociația Română  
pentru Studiul Durerii  
ISSN 1220-8752

**DUREREA ESTE MIZERIA  
ABSOLUTĂ (MILTON)**

## Cuprins

**Stimularea intracerebrală în  
tratamentul durerii cronice**

**Enzimele citocrom P450 și opioidele**

**Inhibitorii de CO<sub>2</sub> în dificultate  
European Medicine Agency anunță:**

**BEXTRA - oprit de la comercializare  
DYNASTAT - restrângerea indicațiilor  
CELEBREX - utilizare în discuție**

**Calendarul manifestărilor științifice  
în domeniul durerii**

**16-17 Septembrie 2005, București,  
CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ  
“Actualități în tratamentul durerii cu  
opioide”**

PUBLICAȚIE CREDITATĂ CU 2,5 PUNCTE E.M.C.

**ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU  
STUDIUL DURERII**

**Spitalul Universitar București  
Spl. Independenței 169, Sector 5  
București**

**Tel: 224.80.77; 224.80.59 int.150, 215**

**Fax: 2126709**

**e-mail: arsd@cmb.ro**

**www.arsd.ro**

**Consiliu de conducere**

*Președinte*

Prof. Dr. Adriana Sarah NICA

*Președinte de onoare*

Dr. Lucian SANDU

*Vicepreședinti*

Sef. Lucr. Dr. Elena COPACIU

Dr. Virgil DINCĂ

*Secretar*

Dr. Cristina Anca TUDOR

*Trezorier*

Dr. Iulian HAINAROSIE

*Consilieri*

Conf. Dr. Cristina PANEA

Conf. Dr. Gabriel IACOB

Dr. Virgil SURU

Dr. Calin NANDRA

Dr. Dana POENARU

Dr. Delia CİNTEZĂ

Dr. Cristina TIU

Dr. Dana Mihaela POP

Revista "Durerea" a fost introdusă în nomenclatorul Publicațiilor Medicale al Colegiului Medicilor din România fiind inclusă între publicațiile creditate conform Programului Național de Educație Medicală Continuă al CMR,

Asociația Română pentru Studiul Durerei (ARSD) este o asociație nonprofit cu sediul în București, Splaiul Independenței nr. 169, Sector 5, Spitalul Universitar de Urgență - Clinica A.T.I. ARSD a fost fondată în 1991 și are ca scopuri încurajarea studiilor și publicațiilor în domeniul durerei acute și cronice în România. ARSD se adresează medicilor din toate specialitățile dorind să aprofundeze cunoștințele legate de teoriile durerei și să le aplice în practica clinică.

ARSD este filiala IASP (International Association for the Study of Pain) și EFIC (European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain). ARSD este creditată de Colegiul Medicilor din România ca furnizor de Educație Medicală Continuă.

Toate informațiile legate de condițiile de înscriere în asociație, întâlniri anuale, materiale științifice sunt disponibile pe pagina de internet a ARSD: [www.arsd.ro](http://www.arsd.ro).

Copii gratuite ale acestei reviste sunt distribuite membrilor cotizați ai ARSD și sunt de asemenea prezente și pe pagina web a ARSD.

**CALENDARUL MANIFESTĂRILOR  
ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL DURERII**

♦ Iunie 10-13, Roma, Italia. 7<sup>th</sup> Meeting of International Society of Neuromodulation (INS) and the SCID National Congress. Contact: Manuela Morandini, PTS Congressi, via Levere 20, 00198 Roma Italy (email: manuela.morandini@ptsroma.it; [www.ptsroma.it/wssfn\\_rome2005](http://www.ptsroma.it/wssfn_rome2005))

♦ Septembrie 16-17, București, **CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ: Actualități în tratamentul durerei cu opioide. Sesiune de postere.** Contact: dr. Elena Copaciu, dr. Virgil Dincă, e-mail [arsd@cmb.ro](mailto:arsd@cmb.ro)

♦ Octombrie 2005, Atena, Grecia. Annual Meeting of the Hellenic Pain Society. Contact: Hellenic Pain Society, 4-6, Makrynitisis Street, Athena=s 115 22, Grece (email: [pain@internet.gr](mailto:pain@internet.gr); [www.hps-pain.gr](http://www.hps-pain.gr))

♦ August 21-26, 2005, Sydney, Australia. 11<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN. Contact: International Association for the Study of Pain, 909 NE 43rd St, Suite 306, Seattle, WA 98105, USA (Tel: 206-547-6409; Fax: 206-547-1703, email: [iaspdesk@juno.com](mailto:iaspdesk@juno.com), [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org))

♦ Februarie 22-25, 2006, Rio de Janeiro. 2nd World Congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Contact: [www.optionglobal.com](http://www.optionglobal.com), email: [info@optionglobal.com](mailto:info@optionglobal.com).

♦ Septembrie 2006, Istanbul, Turcia. Congres EFIC "Pain in Europe V". Contact: Prof. Marshall Devor (Chair, Scientific Program Committee) [marshlu@vms.huji.ac.il](mailto:marshlu@vms.huji.ac.il) or Ms. Sarah Wheeler (EFIC Executive Officer) [efic@internet.gr](mailto:efic@internet.gr) FAX: + 30 210 992 6382, Foukithidou 2 16343 Ilioupolis, Athens, Greece

♦ August 17-22, 2008, Glasgow, Anglia. 12<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN. Contact: International Association for the Study of Pain, 909 NE 43rd St, Suite 306, Seattle, WA 98105, USA (Tel: 206-547-6409; Fax: 206-547-1703, email: [iaspdesk@juno.com](mailto:iaspdesk@juno.com), [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org))

## Stimularea intracerebrală în tratamentul durerii cronice

Stimularea intracerebrală reunește tehnici chirurgicale ce pot constitui o alternativă terapeutică în terapia durerii la bolnavi cronici cu dureri nociceptive și neuropate severe, invalidante, vechi de cel puțin 6 luni, intense (cu scor de cel puțin 6 din maximum 10 pe scara analogică vizuală), evaluați într-un centru multidisciplinar pentru terapia durerii, cu etiologie precisă, la care toate modalitățile terapeutice (conservatoare sau lezionale) au eșuat, fără tulburări psihice sau interese psiho-sociale și care consimt că metoda terapeutică nu este curativă, durerea putând reapare, ameliorarea constând în reducerea durerii cu 50%.

Entități clinice dureroase ce pot beneficia de stimulare intracerebrală sunt:

- *dureri neuropate*: anestezia dureroasă, dureri trigeminale iatrogene, stroke, sindroame talamice, avulsie de plex brahial, nevralgie postherpetică, disestezi după cordotomie, traumatisme vertebro-medulare, neuropatii periferice
- *dureri nociceptive*, de exemplu: osteoartrite, dureri neoplazice. Stimularea talamică este ineficace pe formele de durere nociceptive, în aceste cazuri stimularea periventriculară este optimă. Cele mai bune rezultate s-au obținut pe dureri neoplazice, dureri postoperatorii lombo-sacrate, avulsii de plex brahial, în neuropatii periferice; în schimb leziunile talamice, nevralgia postherpetică și leziunile traumatice medulare răspund slab.
- *manifestări dureroase mixte*: stimulare talamică, cât și periventriculară.

Electrozii folosiți în stimulare sunt cvadripolari (fig. 1 A), realizați de Medtronic (Minneapolis, SUA), au un diametru de 1,27 mm, lungimea electrodului fiind de 28-40 cm, în funcție de model, fiind prevăzuți cu un inel de plastic de 14 mm diametru, ce permit fixarea lor în orificiul de trepan efectuat în calota craniană.

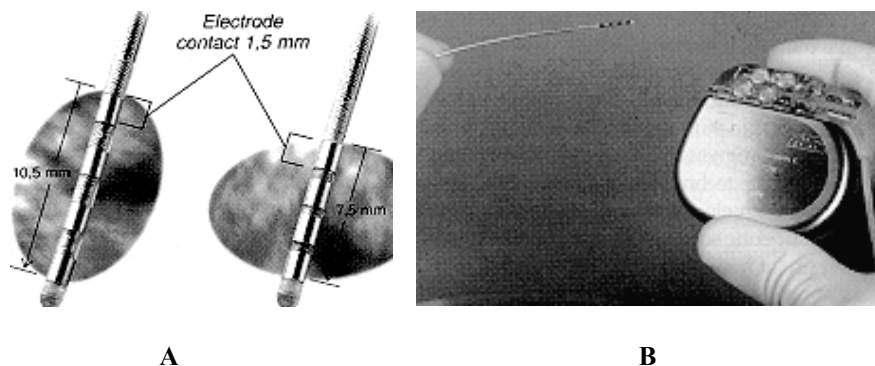


Fig. 1 Echipament de neurostimulare, **A** electrozi de stimulare cerebrală cvadripolari Medtronic, **B** generatorul de puls intern alimentat de o baterie cu litiu, ce poate fi programat prin telemetrie și electrodul de stimulare

Poziția și traiectoria electrozilor se verifică intraoperator prin radiografie stereotaxică, fluoroscopie, explorare prin rezonanță magnetică. Fiecare pol sau contact este realizat dintr-un aliaj de platină/iridiu, are 1,5 mm lungime, fiind separat de celălalt pol de o porțiune izolată de 1,5 mm sau 0,5 mm, în funcție de model și de preferință. După inserția electrodului în țintă, porțiunea proximală a electrodului se atașează cablului poziționat transcutan pentru perioada de testare (între 3-7 zile), conectându-se la un generator de impulsuri pentru stimulare, folosindu-se diferite combinații de poli, variindu-se parametrii curentului: frecvență (25-75 Hz), amplitudine (60-500  $\mu$ sec), intensitate, pentru stabilirea efectelor terapeutice și adverse.

Un test de succes determină reducerea durerilor după stimulare cu 50%, determinând implantarea cu anestezie generală fie a unui generator puls (Itrel III alimentat la o baterie cu Li, programat prin telemetrie - fig. 1 B) sau a unui receiver de radiofrecvență (Xtel Medtronic, activat printr-un transmitter extern folosind o antenă dispusă pe piele deasupra receiverului);

bolnavul este dispus în decubit dorsal, se realizează un tunel subtegumentar din regiunea frontală până în regiunea infraclaviculară unde se realizează implantul în țesutul subcutan, similar dispunerii unui șunt ventriculo-peritoneal. În caz de insucces electrodul de stimulare și cablul trancutan este îndepărtat.

*Complicațiile stimulării cerebrale profunde* sunt:

- neurologice: hemoragii intracraniene (1-5%), infecții (3-14%), crize (3-4%), pneumocefalus
- tehnice: complicații legate de echipamentul folosit (2-26%): migrarea electrodului, disconexiuni, ruperea cablurilor s-au redus în ultima perioadă cu 75%
- complicații generate de stimularea propriu-zisă: majoritatea sunt tranzitorii, se rezolvă prin setarea stimulatorului: cefalee, diplopie, paralizii de verticalitate, vedere tulbure, nistagmus orizontal, parestezii indezirabile

1. *stimularea talamică* poate modula manifestările dureroase, inhibând activitatea neuronală anormală indusă prin deaferentare în talamusul somato-senzorial, generând parestezii.

Stimularea talamică pentru durere a fost realizată de Mazars și colab. 1960, care a obținut parestezii într-o durere cronică, intratabilă prin deaferentare, stimulând nucleul talamic ventro-postero-lateral. Hosobuchi 1973 indică eficacitatea stimulărilor cronice în nucleul ventral-postero-medial talamic folosind curent cu frecvență de 100 Hz. Ulterior Hosobuchi și colab. 1973, respectiv Mazars și colab. 1974 au demonstrat utilitatea stimulărilor cronice talamice la bolnavi cu dureri prin deaferentare.

Gestul chirurgical se realizează stereotaxic (fig.2 A). Ținta anatomică aleasă după reperajul CT sau RM, coroborat cu atlasul stereotaxic, bolnavul având cadrul stereotaxic montat pe cap, se face controlateral durerii unilaterale, respectiv bilateral în cazul durerilor bilaterale (în aceeași operație sau ulterior):

- nucleus ventralis posterior lateralis pentru algiile în mână, trunchi, picior: 10-12 mm lateral de linia mediană, 9 mm posterior, respectiv la 2-5 mm superior de ½ liniei CA-CP (linia ce unește comisura anterioară de cea posterioară).
- nucleus ventralis posterior medialis este ținta aleasă pentru algiile faciale; acesta este dispus la 8-10 mm lateral de linia mediană și la 8-10 mm posterior de ½ liniei bicomisurale CA-CP.

După alegerea țintei anatomice, sub anestezie locală, se realizează o incizie lineară sau curbă de 2,5 cm lateral de linia mediană, precoronar, se perforează craniul cu o freză de 14 mm, se deschide dura, se introduce în țintă electrodul în funcție de coordonatele alese. Determinarea țintei fiziologice obținută prin macro sau microstimulare este definitorie în alegerea țintei definitive, urmărind maximum de eficacitate, cu minimum de efecte negative. Parametrii curentului folosit sunt: 130 Hz, intensitate 0,2-2 mA, 3-18 V; apariția de parestezii în timpul stimulării intraoperatorii justifică dispunerea corectă a electrodului.

Sunt de remarcat variații importante ale țintei fiziologice la bolnavi cu distrucții neuronale severe, leziuni majore de deaferentare. În unele cazuri când prin stimulare se induc dureri cu caracter de arsură, mai degrabă decât parestezii, o alternativă o constituie stimularea periapeductală/periventriculară sau stimularea cortexului motor.

Rezultatele stimulării intracerebrale talamice: succesele în obținerea analgeziei variază între 50-70% (Rinaldi 1997), mai ales în obținerea analgeziei pentru "low back pain" (Kumar 1997). Aceste rezultate sunt însă variabile și inconstante.

2. *stimularea periapeductală/periventriculară* în zona de tranziție mezencefal diencefal. Studiile lui Reynolds 1969 au demonstrat că stimularea marginilor laterale ale substanței cenușii periapeductale la șoareci induc analgezie ce permite gesturi chirurgicale abdominale fără

anestezie. La om eficacitatea metodei a fost raportată de Richardson și Akil în 1977 folosind curent cu frecvențe între 10-75 Hz. Hosobuchi și colab. în 1977 a obținut rezultate stimulând substanța cenușie periventriculară, efectele stimulării fiind reversibile prin administrarea unui antagonist opiaceu naloxone, ceea ce indică că mecanismul analgeziei este mediat opioid. Suprimarea durerii în urma stimulării periapeductale și periventriculare, dar și a nucleilor intralaminari talamici inclusiv centrum medianum, nucleus raphe magnus, locus coeruleus, pars magnocellularis a nucleului reticularis gigantocellularis se realizează prin activarea sistemului opioid endogen ascendent și descendent (Basbaum 1976, Yaksh 1976, Peschanski și Besson 1984), cu eliberarea de  $\beta$ -endorfine și metenkefaline în LCR (Akil 1978).

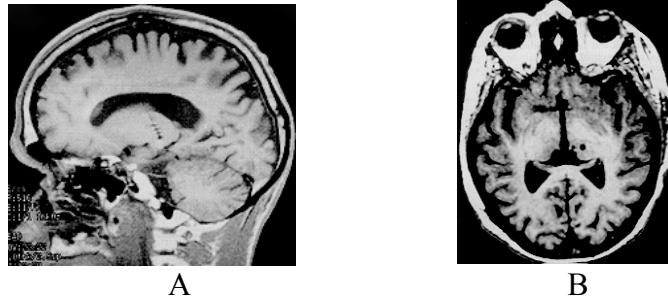


Fig.2 A explorare prin rezonanță magnetică în T<sub>1</sub>, secțiune sagitală, indicând poziția electrodului pentru stimulare intracerebrală talamică în nucleul ventral postero-lateral; B explorare prin rezonanță magnetică în T<sub>1</sub>, secțiune axială, stimulare mixtă intracerebrală talamică și periventriculară la un bolnav cu durere cronică, neuropată, facială

#### *Indicații:*

- mai ales pentru dureri etichetate ca nociceptive, având valoare și în durerile neuropate
- la bolnavii cu "low back pain".

#### *Tehnica:*

Gestul chirurgical se realizează stereotaxic (fig. 2 B).

Ținta pentru stimularea substanței gri periventriculare este la 2-5 mm anterior de comisura posterioară, respectiv 2-3 mm lateral de peretele lateral al ventriculului III. Stimularea intraoperatorie a țintei (frecvența curentului 25-50 Hz) generează o senzație de încălzire sau răceală. Dacă stimularea periventriculară se realizează cu intensitate crescută se pot evoca senzații de arsură difuze, anxietate.

Pentru substanța cenușie periapeductală, ținta este la 2-3 mm lateral de linia mediană, lateral de apeduct (1-2 mm), la 1-2 mm posterior de comisura posterioară și la 2-3 mm sub linia bicomisurală. Stimularea ventrală periapeductală generează senzații similare stimulării periventriculare; în schimb stimularea dorsală periapeductală generează senzații neplăcute de teamă, anxietate, agitație, urmată de oscilopsii și pierderea privirii în sus.

*Rezultatele:* durerea este ameliorată cu peste 50% față de nivelul inițial, rezultatele favorabile se constată la peste 71% din bolnavi, inclusiv la bolnavii cu dureri neuropate.

*-alte ținte uzitate în stimulare:* aria septală, capsula internă Field și Adams 1974 – stimulare cronică cu electrozi dispuși în brațul posterior al capsulei interne, Cooper 1980.

3. *stimularea cortexului motor* este o metodă de electrostimulare recent introdusă în durerile prin deaferentare centrale, fiind încă în studiu; apariția analgeziei este explicată de teoria introdusă de Tsubokawa 1991, care consideră că în urma unei leziuni cerebrale apare o scădere a controlului inhibitor al durerii. Stimularea motorie corticală a fost efectuată de Tsubokawa 1991 (12 bolnavi, din care 10 cu dureri talamice, obținând ameliorare în 67% din cazuri), Parrent și Tasker 1992, Meyerson 1993 (10 bolnavi din care 5 cu dureri trigeminale neuropate obținând

ameliorare în 5 cazuri), Katayama 1994: girus precentral/cortex motor, acționând direct pe neuronii nociceptivi hiperactivi de la nivel cortical și talamic, realizează prin activarea orto sau antidromică a fibrelor mari, ce fac conexiuni între cortexul motor și senzitiv, refacerea controlului inhibitor al durerii. Stimularea cortexului motor nu necesită gest chirurgical stereotaxic.

#### *Indicații:*

-preferabil la bolnavi fără deficite motorii sau cu deficite medii (peste 3 pe scara OMS)  
 -cu dureri neuropate cronice, faciale și de cauză centrală (dureri centrale prin deaferentare induse prin stroke, leziuni traumatiche sau chirurgicale, ce apar la câteva luni de la debutul leziunii cauzale pe calea aferentă a durerii, incidența 10-75%, nu cedează după administrarea de morfină, sunt influențate de barbiturice, temporar pot fi ameliorate prin talamotomie sau extirparea cortexului senzitiv). De exemplu: durere neuropată trigeminală, leziunea de plex brahial cu avulsia rădăcinilor cervicale, durerea membrului fantomă, sindromul complexului dureros regional tip II.

În prezent nu se cunoaște influența stimulării cortexului motor pe durerea nociceptivă. Metoda este utilă și în diferite forme de dureri evocate, din cauza prezenței alodiniilor și a disesteziilor.

#### *Preoperator:*

-bolnavii sunt testați neurologic: trebuie să existe o zonă de alterare a sensibilității în zona dureroasă, o leziune la nivelul tractului spinotalamic sau corticotamic, deficite motorii minime sau absente.

-există o confirmare neuroradiologică a leziunii,

-bolnavii sunt testați cu morfină și barbiturice (thiamylal) privind modificarea răspunsului lor la durere folosind o scară analoagă vizuală, se poate face astfel diagnosticul diferențial între durerea neuropată (rezistența la administrarea de morfină, în schimb cedează la barbiturice - vezi durerea în stroke) și cea nociceptivă (cedează la administrarea de morfină)

#### *Tehnica:*

Se determină în funcție de reperele osoase după tehnica Krönlein, după explorarea prin rezonanță magnetică, proiecția pe scalp a scizurii Rolando (fig. 3). Cu anestezie locală se face o incizie lineară a scalpului, paramediană, de 1-4 cm sau o incizie oblică, paralelă cu proiecția pe scalp a scizurii Rolando, în funcție de topografia zonei dureroase, controlateral. Se face o craniotomie de 3-4 cm în diametru.

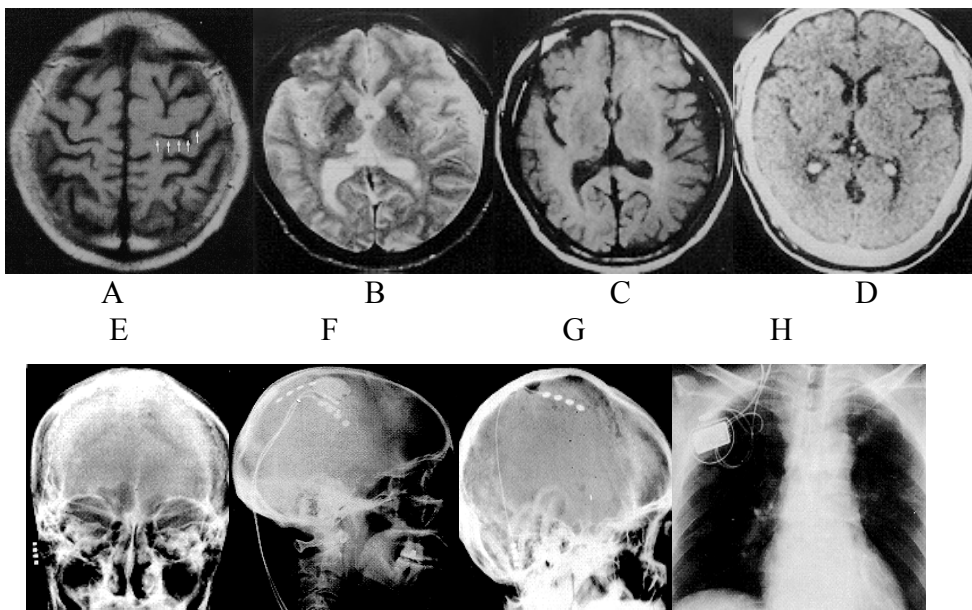


Fig. 3 Stimularea cortexului motor: A evidențierea scizurii Rolando la explorarea prin rezonanță magnetică, poziția se transferă pe scalp în funcție de reperele osoase; B-D explorare prin RM și CT cerebral în cazul unui bolnav cu dureri talamice generate de stoke; E și F la același caz se remarcă pe radiografia craniului topografia electrozilor de stimulare; G și H la un alt bolnav cu dureri extinse pe suprafața unui hemicorp analgezia s-a obținut cu doi electrozi dispuși pe cortexul motor, conectați la un receiver Medtronic model 3272, folosind un sistem transmitter Medtronic model 3210.

Se poziționează pe dura ce acoperă cortexul frontal un electrod compus din patru electrozi placă, dispuși la 10 mm unul de celalalt (diametru 5 mm Medtronic model 3586 sau 3587 A). După identificarea pe suprafața cortexului a ariei precentrale, precum și a zonelor corticale corespunzătoare organizării somatotopice, folosind:

-contractia musculară în zona dureroasă ca răspuns la stimularea electrodului cu frecvență joasă,  
-potențiale evocate somato-senzoriale cu frecvențe joase și înalte de stimulare pentru producerea contracțiilor musculare periferice - dispunerea negativă a undei N<sup>20</sup> (Tsubokawa 1993),

-studiul imaginilor reconstruite tridimensional după explorarea cu rezonanța magnetică nucleară (Herzog 1994, 1995)

-neuronavigația (J.P.Nguyen, Y.Keravel) ce permite peroperator identificarea și localizarea girilor corticali (fig. 4)

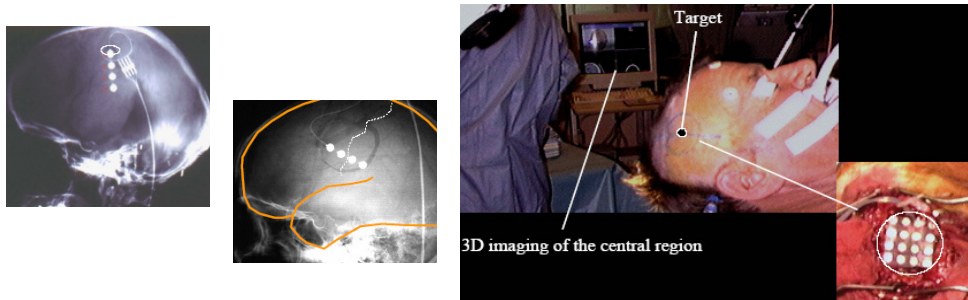


Fig. 4 Verificarea poziției electrozilor de stimulare folosind neuronavigația

În cazul durerilor crurale, stimularea cortexului motor se face pe suprafața medială a spațiului interemisferic, după deschiderea durei. Pentru dureri întinse pe corp se poate folosi un sistem de doi electrozi conectați la un receiver (model 3272 Medtronic).

Se alege o pereche de electrozi ce asigură inhibiția durerii, efectele stimulării sunt urmărite folosind diverși parametri și polarități. Pentru a asigura analgezie pe o suprafață mare se asigură o distanță interpolară de 30 mm. Bolnavii sunt protejați cu Fenotoin și Fenobarbital pe timpul stimulării, se face EEG la intervale predeterminate. Se realizează inițial o stimulare test folosind stimuli monofazici cu durata de 0,2 msec (0,1-0,5 msec), aplicați continuu pentru 10-20 minute, dar nu pe timpul nopții. După o săptămână de la testul de stimulare, se începe stimularea cronică, cu frecvențe și intensități mai mici decât cele ce pot genera contracția musculară (10-50 Hz, timp de 0,5 msec, 3-8 V), folosind două aparate:

- X-Trel (Medtronic model 3425), ce folosește curent de radiofrecvență, în care electrodul și receiverul sunt internalizați, stimularea se aplică cu un X-Trel stimulator folosind o antenă dispusă pe piele deasupra locului unde este implantat receiverul.
- I-Trel (Medtronic, modelul 7434, în care bolnavul programează; respectiv modelul 7425 - generator puls implantabil), atât electrodul, cât și generatorul puls se implantează.

Efectele stimulării sunt evaluate la intervale predeterminate după începerea tratamentului; o bună analgezie, în cazurile de dureri prin deaferentare centrale generează o senzație de ușoară vibrație în aceeași arie cu cea dureroasă în timpul stimulării, la o intensitate sub cea ce declanșează contracția musculară. După stimularea cortexului motor s-au citat de asemenea inhibiția unor mișcări involuntare asociate durerilor centrale prin deaferentare, chiar inhibiția marcată a tremorului și a rigidității la bolnavii cu boala Parkinson severă.



Rezultatele pe serii mari de bolnavi cu dureri centrale variază între 40-70%, fără a exista o corelație certă între locul ales pentru stimulare și pronostic (Tsubokawa 1993, Yamamoto 1997, Katayama 1998, Nguyen 1999), iar în nevralgia trigeminală, chiar cu anestezie dureroasă, rezultatele favorabile sunt între 70-75%, probabil din cauza reprezentării corticale a feței pe o arie largă.

Se consideră în prezent că stimularea motorie corticală (fig. 5):

-acționează asupra căilor somato-senzoriale, exercitând un control inhibitor, controlând inputurile senzoriale ne-nociceptive la nivel talamic și medular, probabil și prin implicarea situsurilor endorfinice din trunchiul cerebral

-poate reduce componenta emoțională a durerii cronice activând cortexul cinguli anterior și partea anterioară a insulei, structuri implicate în integrarea cognitivă și afectivă a stimulilor dureroși.

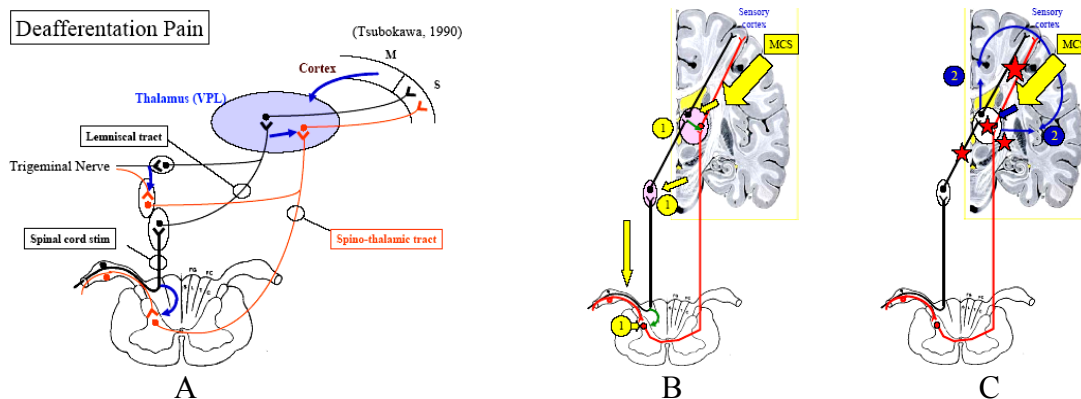


Fig. 5 Stimularea motorie corticală: A în durerea neuropată, stimularea motorie corticală refacă controlul inhibitor al durerii, B își exercită efectul la nivel talamic și medular asupra sistemului nociceptiv (roșu), măbind controlul pe input-urile senzoriale, nenociceptive (negru), relativa preservare a tractului piramidal și a căilor somato-senzoriale fiind esențială pentru un rezultat bun, C poate reduce componenta emoțională a durerii cronice, activând cortexul cinguli anterior și partea anterioară a insulei, structuri implicate în integrarea cognitivă și afectivă a stimulilor dureroși.

*Complicații:* (2-13,3%)

-hematom epidural

-rar s-au înregistrat trasee EEG sugerând epilepsia

-în timpul stimulării, unii bolnavi afirmă o senzație dureroasă pe dura adiacentă electrozilor de stimulare, pentru a evita acest aspect se recomandă izolarea durei în jurul electrozilor prin incizia acesteia, coagularea durei, verificarea conexiunilor electrice.

-mecanice, legate de echipamentul folosit

-infecții < 0,1%

**Conf. Univ. Dr. Gabriel IACOB - Clinica Neurochirurgie SUUB**

### **Enzimele citocrom P450 și opioidele**

Citocromul P450 este o familie multigenică de enzime (CYP1-CYP4 cu genotipuri: 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, 2C19, 2C18, 2C8, 2E1, 2A6, 2A7, 2A13, 2B6, 2F1, 2J2, **2D6**, **3A4**, 3A7, 3A5, 4B1, 4A11) diversificate filogenetic, ca răspuns la modificările de mediu (dietă în principal), localizate în microzomiile hepatice.

**Enzimele P450 în metabolizarea medicamentelor** Din 315 medicamente testate, 56% sunt metabolizate în primul rând prin acțiunea enzimelor citocrom P450. CYP3A4 este cel mai important (50%) urmat de CYP2D6 (20%), CYP2C9 și



CYP2C19 (15%), iar restul este metabolizat de CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2 și alte enzime P450 neidentificate. Genele care codifică CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 sunt polimorfe din punct de vedere funcțional, de aceea cel puțin 40% din metabolismul medicamentelor dependent de P450 este realizat de enzime polimorfe. Distribuția relativă a diferitelor alele pentru aceste enzime P450 diferă marcat între grupări etnice, realizând caracteristici diferite în răspunsul la medicamente, determinate genetic, în zone diferite ale globului. (Tabel 1).

Principalele cauze de variație în metabolizarea medicamentelor sunt: 1) polimorfismul genetic, 2) inducția sau inhibiția datorată terapiei concomitente sau factorilor de mediu. Enzimele P450 polimorfe pot produce abolirea, alterarea cantitativă sau calitativă sau chiar potențarea unui medicament.

**Alele P450 complet inactive** au fost descoperite pentru CYP2D6, CYP2C19 și CYP2A6. Alelele incomplete homozigote duc la absența totală a enzimei active și la diminuarea capacității de metabolizare (slab metabolizator – **PM**). Au fost identificate peste 30 alele și cam 55 variante de CYP2D6 deficiente. (Tabel 1).

Tabel 1. Enzime citocrom P450 CYP2D6 polimorfe și distribuția globală a variantelor majore de alele.

Alelă	Consecințe funcție	Caucazieni %	Asiatici %	Africani %	Etiopieni-saudiți %
CYP2D6*2xN	Enz hiperactivă	1-5	0-2	2	10-16
CYP2D6*4	Enzimă inactivă	12-21	1	2	1-4
CYP2D6*5	Absența enzimei	2-7	6	4	1-3
CYP2D6*10	Enzimă instabilă	1-2	51	6	3-9
CYP2D6*17	Scade activitatea	0	ND	34	3-9

Metabolismul "**ultrarapid**" este produs de gene CYP2D6, multiduplicate sau amplificate. Au fost raportate alele cu 2, 3, 5 și 13 copii genetice și numărul indivizilor cu multiple copii de gene CYP2D6 este mare în Etiopia și în Arabia Saudită (1/3 din populație) și foarte puțini au gene CYP2D6 deficiente.

Tabel 2: Impactul polimorfismului P450 asupra medicamentelor la cei PM

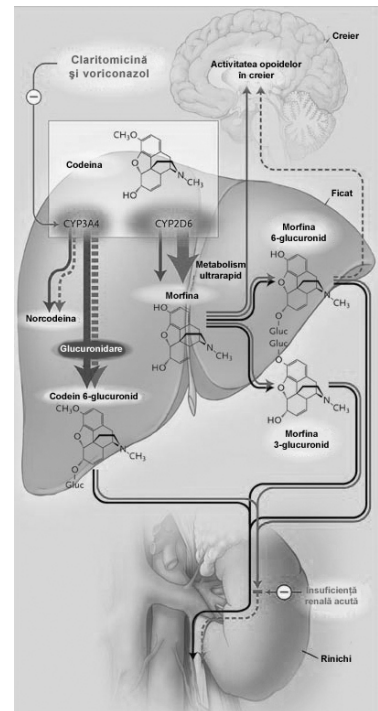
Enzima polimorfă	Scădere clearance	Efecte adverse	Scade activarea prodrogurilor
CYP2C9	Warfarină	Sângerare	Losartan
	Fenitoină	Ataxie	
	Tolbutamid	Hipoglicemie	
	NSAIDs	SângerareGI	
CYP2C19	Omeprazol		Proguanil
	Diazepam	Sedare	
<b>CYP2D6</b>	Triciclice	Cardiotoxicitate	<b>Tramadol</b>
	Haloperidol	Parkinsonism	<b>Codeină</b>
	Antiaritmice	Aritmii	<b>Etilmorfină</b>
	Perhexilină	Neuropatie	

**Enzima CYP2D6 și opioidele** O persoană cu 2 alele CYP2D6 nefuncționale are o metabolizare slabă (**PM**) a medicamentelor în timp ce o persoană cu una sau două alele funcționale are un metabolism extensiv, iar o persoană cu mai multe (2-13) gene CYP2D6 duplicate sau amplificate are o metabolizare ultrarapidă. Subiecții cu 13 copii ale genelor CYP2D6 formează o cantitate mai mare de metaboliți decât cei cu mai puține gene CYP2D6 active. Se formează masiv morfină la acești subiecți când iau codeină care este metabolizată de CYP2D6. Un defect al enzimei CYP2D6 poate duce la reducerea eficienței terapiei în condiții în care prodrogul are nevoie de CYP2D6 pentru activare. De exemplu efectul analgetic al tramadolului este redus sever la **PM** și, cum efectul terapeutic se datorează în principal metabolitului M1, analgezia poate lipsi. De asemenea după administrarea prodrogului codeină s-a observat lipsa de efect analgetic (paralel cu

lipsa morfinei în plasmă) la cei **PM** pentru CYP2D6. S-a sugerat că deficitul de metabolizare CYP2D6 protejează împotriva dependenței de opioide orale (codeină, oxicodonă, hidrocodonă) deoarece nu au fost detectați PM într-un grup de dependenți de opioide. Evoluția clinică a deficienței de CYP2D6\*10 în populația chineză și deficitul metabolic sunt dovedite prin diminuarea formării de morfină din codeină la asiatici în prezența alelelor CYP2D6\*10. Cam 7-10% dintre caucazieni au metabolizare slabă CYP2D6, iar 1-7% dintre caucazieni și peste 25% dintre etiopieni au gene duplicate și au metabolizare ultrarapidă.

Efectul opioid al codeinei este corelat cu concentrația plasmatică a morfinei produsă prin metabolizarea codeinei administrate. **Codeina este ineficace la doze uzuale la 7-10% din populația albă din cauza alelelor CYP2D6 nefuncționale homozigote.** Pe de altă parte, **la persoanele cu metabolism ultrarapid, codeina administrată poate produce masiv morfină.**

**Figura:** Conversia codeinei la norcodeină de către CYP3A4 și la codein-6-glucuronid (metabolit inactiv) prin glucuronidare reprezintă 80%, iar conversia codeinei la morfină de către CYP2D6 reprezintă doar 10% din clearance-ul codeinei. Morfina este apoi metabolizată la M-6-G și la M-3-G. Morfina și M-6-G au activitate opioidă. Glucuronizii sunt eliminați la nivel renal și sunt astfel susceptibili să se acumuleze în cazurile de IRA. În afara O-demetilării la morfină, codeina este N-demetilată la norcodeină de către CYP3A4 și apoi glucuronidată. Macrolidele și derivații de azol sunt inhibitori de CYP3A4 și asocierea lor poate reduce clearance-ul codeinei și să crească suplimentar riscul supradozării opioide generată de duplicarea genei CYP2D6.



S-a descris cazul unui pacient la care intoxicația opioidă a apărut după administrarea de doze mici de codeină, în condiții atribuite unui genotip și fenotip de metabolism ultrarapid CYP2D6 (genotipul a arătat 3 sau mai multe gene funcționale) în combinație cu inhibiția activității CYP3A4 indusă de medicamente asociată cu reducerea funcției renale. La pacient concentrația metaboliților (morfina, M-3-G și M-6-G) au avut concentrații foarte ridicate (Tabel 3).

Tabel 3: Niveluri plasmatiche când pacientul era în comă și cu depresie respiratorie

	Măsurat ( $\mu\text{g/l}$ )	Estimat ( $\mu\text{g/l}$ )
Codeină	114	13-75
Codeină-glucuronid	361	700-1670
Morfina	80	1-4
M-3-G	580	8-70
M-6-G (activitate opioidă)	136	1-13

### Concluzii

Alelele P450 ale unui pacient influențează succesul unor tratamente medicamentoase analgetice (tramadol, codeină) când medicamentul este metabolizat de o enzimă P450 polimorfă. Medicamentele în dezvoltare metabolizate de enzime polimorfe sunt deseori părăsite rapid. Totuși medicii trebuie să fie avizați și informați despre genotipul medicamentelor și al receptorilor lor pentru individualizarea tratamentului și succes terapeutic.

Dr. Virgil DINCĂ

## Declarație publică

European Medicines Agency anunță în data de 17 Februarie 2005  
noi dispoziții asupra utilizării inhibitorilor COX-2 (coxibi)

După discuțiile de la ședința din 14-17 februarie 2005 a Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency a anunțat un număr de dispoziții pentru clasa de medicamente inhibitoare COX-2 (coxibi). CHMP a tras concluzia că datele disponibile actual arată o creștere a riscului efectelor cardiovasculare a clasei inhibitorilor de COX-2.

Datele mai sugerează o asociere între durata tratamentului și doza administrată cu probabilitatea evenimentelor cardiovasculare. Au fost introduse următoarele restricții de siguranță pentru inhibitorii de COX-2 utilizați în Uniunea Europeană:

1. Se contraindică toți inhibitorii de COX-2 la pacienții cu boală ischemică coronariană sau cu accident vascular cerebral.
2. Se contraindică etoricoxibul la pacienții cu hipertensiune la care tensiunea arterială nu este controlată.
3. Se cer precauții în prescrierea de inhibitori de COX-2 la pacienții cu risc de boli cardiovasculare (hipertensiune, hipercolesterolemie), diabet, fumători, ca și la pacienții cu boli arteriale periferice.
4. Ținând cont de asocierea dintre riscul cardiovascular și expunerea la inhibitorii de COX-2, se recomandă medicilor să utilizeze cele mai mici doze eficiente pentru cele mai scurte durate posibile ale tratamentului.

Aceste măsuri au fost luate până la finalizarea trecerii în revistă a acestei clase de medicamente (valdecoxib-Betra, parecoxib-Dynastat). Comitetul trage concluzia că sunt necesare mai multe studii pentru evaluarea siguranței cardiovasculare a inhibitorilor de COX-2.

European Medicines Agency declară în data de 7 Aprilie 2005  
suspendarea utilizării Bextra (Doc. Ref: EMEA/121637/2005)

În urma discuțiilor cu European Medicines Agency, Pfizer a fost de acord să suspende utilizarea Bextra (valdecoxib) în Europa ca măsură temporară până la finalizarea aprecierii inhibitorilor de COX-2. La cererea Food and Drug Administration, Pfizer a fost de acord să ia aceleași măsuri și în SUA.

1. Numele științific al Bextra este valdecoxib, membru al familiei de medicamente inhibitoare ale COX-2. Bextra este aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul simptomatic din osteoartrite sau poliartrita reumatoidă și pentru tratamentul dismenoreii primare.
2. În februarie 2005 EMEA a anunțat noi dispoziții pentru inhibitorii de COX-2 disponibili pe piață. [Http://www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).
3. În decembrie 2004 EMEA a declarat reacții adverse tegumentare la valdecoxib <http://www.emea.eu.int>.

