



# DUREREA

Vol. XV, Nr. 3

Iulie - Septembrie 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

**Va trebui tratată durerea diferențiat în  
viitor la bărbați și la femei ?**

**Variabilitatea genetică și eficacitatea  
opioidelor**

**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**

**Telefon: 3180522 int.150, 215**

**Fax: 318.05.06**

**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 Colegiul Medicilor din România fiind inclusă între publicațiile creditate conform Programului Național de Educație Medicală Continuă al CMR,

Asociația Română pentru Studiul Durerii (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 durerii acute și cronice în România. ARSD se adresează medicilor din toate specialitățile dorind să aprofundeze cunoștințele legate de teoriile durerii 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 durerii 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))

## VA TREBUI TRATATĂ DUREREA DIFERENȚIAT ÎN VIITOR LA BĂRBAȚI ȘI LA FEMEI ?

Majoritatea lucrărilor legate de durere ignoră în prezent problema existenței reale a unei diferențe între sexe. Multe articole recente abordează această problemă și autorii lor încearcă prin teste experimentale și clinice să elucideze multiplele aspecte legate de existența unor diferențe, mecanismele ce stau la baza acestora și consecințele terapeutice. Din aceleași motive în 2002 a avut loc un simpozion pe această temă organizat de o secțiune specială a I.A.S.P.

Aceste diferențe ar fi legate atât de nocicepție și hiperalgie cât și de analgezie. În mod generic sunt cunoscute deosebiri morfofuncționale clasice între bărbați și femei, de asemenea și problemele legate de biologia lor și activitatea socială.

Aceste deosebiri implică un comportament predominant androgen la bărbat care este dotat prin conformația sa mai mult pentru o activitate fizică, de unde și experiența sa mai mare în durerea somatică. Pe de altă parte femeia are o dominantă estrogenică asociată cu o structură psiho-emoțională deosebită adaptată problemelor legate de ciclurile periodice, sarcină, alăptare, menopauză și afecțiuni specifice care implică o experiență dureroasă viscerală mai mare ca la bărbat.

Epidemiologic s-a evidențiat o creștere a incidenței cefaleei, o comorbiditate-probleme psihice și durere la femei. La bărbați s-a observat o incidență mai mare a durerii fizice. Aceste diferențieri s-ar datora unor factori cunoscuți legați de activitatea profesională, probleme economice și sociale care diferă la cele două sexe. Factorii culturali și educativi joacă un rol deosebit în durere și tratamentul acesteia (Hobara, 2005). Aceste observații sunt consemnate în unele lucrări (Turk și colab, 1997, Ibolya Kallai, 2004) care găsesc o diferențiere între durerea la femei și bărbați legată numai de natura activității profesionale. În afara acestor diferențieri cercetările recente consemnează o sensibilitate mai crescută la femei față de durere legată de percepția și experiența dureroasă (Berkley și Holderoft, 1999, Riley și col., 1998, Fillingim și Gear, 2000). După Unruh-1996, femeia ar raporta o durere mai mare, pe o arie corporală mai extinsă, cu o frecvență mai mare, o durată mai lungă și un răspuns afectivo-emoțional mai crescut față de bărbat. Injectarea de glutamat în mușchiul trapez la voluntari sănătoși de ambele sexe (Hong-You Ge, 2005) arată că femeile au pragul mai scăzut la durere și suportă mai puțină durere decât bărbații, observație confirmată și de alte lucrări care utilizează stimuli noxiți, mecanici, electrici, căldură-frig (Sarlanı, 2004). Un studiu de metaanaliză pe 20 de lucrări cu această temă (Riley și colab., 1998) găsește o sensibilitate mai mare la durere și o toleranță mai mică la femei. Se cunoaște că femeile au o experiență dureroasă mai mare ca bărbații, iar riscurile de a face o durere cronică sunt mai crescute. Pe lângă aceste aspecte sunt lucrări care arată că și reacția la terapia farmacologică, în special opiatanalgezia este diferită între cele 2 sexe (Keogh și col., 2005, Rossenland și Stubhang, 2004, Roberts și col., 2002).

După artroscopia de genunchi (Rossenland și Stubhang, 2004) se găsește o raportare mai mare a durerii acute postoperatorii la femei (84%), față de bărbați (57%), iar riscul postoperator este mai mare la femei. Rezultate asemănătoare s-au obținut și în studiile pe durerea cronică (Keogh și col., 2005). La 3 luni după un tratament complex antialgic pentru o durere cronică lotul de bărbați relatează scoruri scăzute la durere, iar lotul de femei dă scoruri mari asemănătoare cu cele găsite înainte de aplicarea tratamentului (Fig. 1).

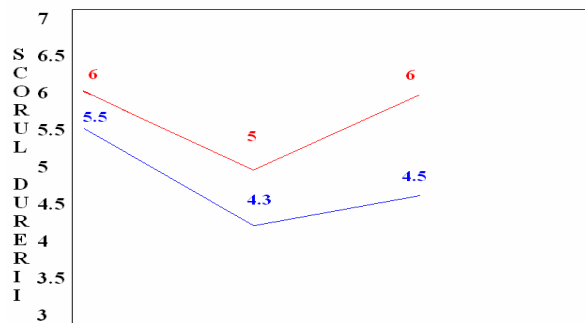


Fig.1 – Scorul durerii în funcție de sex (femei  $\circ$ , bărbați  $\circ$ ) înainte de tratament 6 - 5,5, imediat după tratament 5 - 4,3 și la 3 luni după tratament 6 -4,5. (După Keogh și col., 2005, modificat).

Într-o lucrare efectuată asupra factorului inhibitor de migrare a macrofagelor (M.I.F.), care ar avea un rol esențial de legătură între mecanismul inflamator, sistemul imun și creier se constată o scădere a M.I.F.-ului, la ambele sexe, în administrarea de durată a opioidelor pentru tratamentul unei dureri cronice nonmaligne (Aloisi și col.,2005). Tratamentul de lungă durată cu opioide produce o depresie asupra axului hipotalamus-glanda pituitară-gonade, putând duce la perpetuarea durerii cronice datorită scăderii hormonilor gonadici (Roberts și col., 2002, Craft și col., 2004). Pentru suprimarea acestei perturbări se impune asocierea la terapia opioidă a unui tratament cronic cu testosteron. Alte lucrări arată că analgezia cu opioide ar fi mai eficientă la bărbați decât la femei, această diferență putând exista și la administrarea altor produse farmacologice neopioide și chiar la terapii nefarmacologice (Mogil și col., 2000, Craft și col., 2004).

Dacă unii cercetători (Miaskowski și col., 2000, Sartoni și col., 2000, Zaciny și col.,2002) în studii pe pacienți și voluntari nu găsesc deosebiri semnificative între sexe la analgezia produsă de opioide, alți cercetători (Fillingim și Gear, 2004) constată că bărbații sunt mai sensibili la opioidele agoniste pe receptorul  $\mu$ , iar femeile la opioide agoniste-antagoniste pe receptorul  $\kappa$ .

În afara problemelor prezentate care ar face o diferențiere între sexe la durere cercetătorii caută să găsească mecanisme suplimentare. Aceste diferențieri s-ar putea găsi în noțiunea mare de "biopsihologie" care ar cuprinde mai mulți factori dintre care amintim pe cei genetici, răspunsul cortical la stres, activarea creierului la stimuli noxici, hormonii sexuali, factorii cognitivi și emoționali, ș.a. . Dintre acești factori cei mai importanți ar fi cei genetici, hormonii sexuali și activarea creierului de stimulii nociceptivi.

Se spune că hormonii estrogeni și cei androgeni, ar modula sensibilitatea la durere și la analgezie în mod diferit. Rolul lor nu este încă bine cunoscut în această problemă, dar unele lucrări experimentale și clinice arată importanța acestora în mecanismele durerii. Unii autori (Kelley și col., 2003) găsesc o densitate crescută de receptori estrogeni la nivelul neuronilor ce produc  $\beta$ -endorfină în talamus și hipocamp, acolo unde există și un număr crescut de receptori  $\mu$  (Dondi și colab., 1992).

Alți autori cred că acești hormoni ar influența și expresia genetică a enkefalinei (Holzman și col., 1997). Se știe că atât hormonii estrogeni cât și cei androgeni există la ambele sexe în cantități diferite și momente diferite putând avea o influență variată asupra durerii. S-a constatat că injectarea intracerebrală de hormoni estrogeni la animale crește reacția la durere (efect pro nociceptiv) (Craft și col., 2004), iar gonadectomia scade pragul la durere și crește c-fos în ariile hipotalamice, de unde rezultă că hormonii gonadici ar avea un rol de protecție în durere (adaptare la durere). Hipogonadismul și castrarea sunt însoțite de o scădere a testosteronului la care se asociază o stare depresivă, scăderea interesului sexual, dar și o scădere a pragului la durere.

Studii pe animale n.n. la care s-a făcut defeminizarea femelelor prin administrarea de testosteron și orhidectomie la masculi, s-a urmărit la 3 luni sensibilitatea la analgezia morfonică. La femelele androgenizate a crescut sensibilitatea la morfină, iar la masculii castrați a scăzut sensibilitatea (Cicero și col., 2002, Krazanowska și col., 2002). Aceste lucrări experimentale ca și altele clinice arată că hormonii sexuali ar influența și analgezia în special pe cea opioidă, hormonii gonadici favorizând analgezia cu morfină, iar cei estrogeni analgezia opioidă mediată de agoniști pe receptorul  $\kappa$  (pentazocină, nalbufina, butorfanol) datorită existenței genotipului MCIR. Aceste acțiuni se constată a fi și pe alte sisteme, estrogenii inhibând acțiunea de blocare analgezică prin agoniști NMDA. Unele diferențieri de acțiune s-ar datora unor mecanisme farmacokinetice și farmacodinamice. Testosteronul ar avea un rol în absorbția, distribuția, metabolizarea și inactivarea unor metaboliți opioizi cum ar fi cazul lui M6G la morfină (acțiune mai puternică la bărbați) (Zaciny și col., 2002). Hormonii estrogeni ar modula nivelul opioidelor naturale, densitatea receptorilor opioizi și atenuarea efectelor opioidelor endogene și exogene. Aceste diferențe între acțiunea hormonilor sexuali pe durere ar fi atât cantitative cât și calitative.

Un rol important în aceste diferențieri l-ar avea SNC care prin constituția sa morfofuncțională ar reacționa diferențiat la cele 2 sexe în durere. O metaanaliză a mai multor studii care urmăresc activitatea diverselor regiuni cerebrale în durerea acută și cronică prin metode hemodinamice, neuroelectrice și neurochimice arată ca, în creier nu există "un centru unic al durerii" ci o rețea somatosenzitivă, limbică și asociativă care primește în paralel impulsuri prin diverse căi nociceptive (Apkarian și col., 2005). În studii clinice la pacienți cu sindrom dureros de colon efectuate prin tomografie cu pozitroni (Mayer și col., 2004), se constată o diferență între pragul durerii viscerale provocate între femei și bărbați (Fig.2).

Autorii arată că aceasta s-ar datora unui răspuns cerebral diferențiat la cele 2 sexe, prin activarea diferită a stimulilor nociceptivi pe SNC. (Fig.3) Rolul principal l-ar avea stimularea dominantă a cortexului insular central la bărbați, care ar produce o blocare a răspunsului amigdalei.

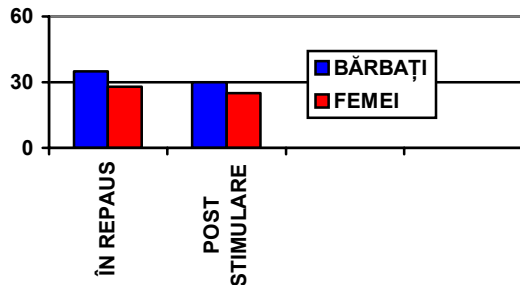


Fig.2 - Diferența între pragul de disconfort rectal între bărbați și femei în sindromul de colon dureros (după Mayer și col., 2004, modificat).

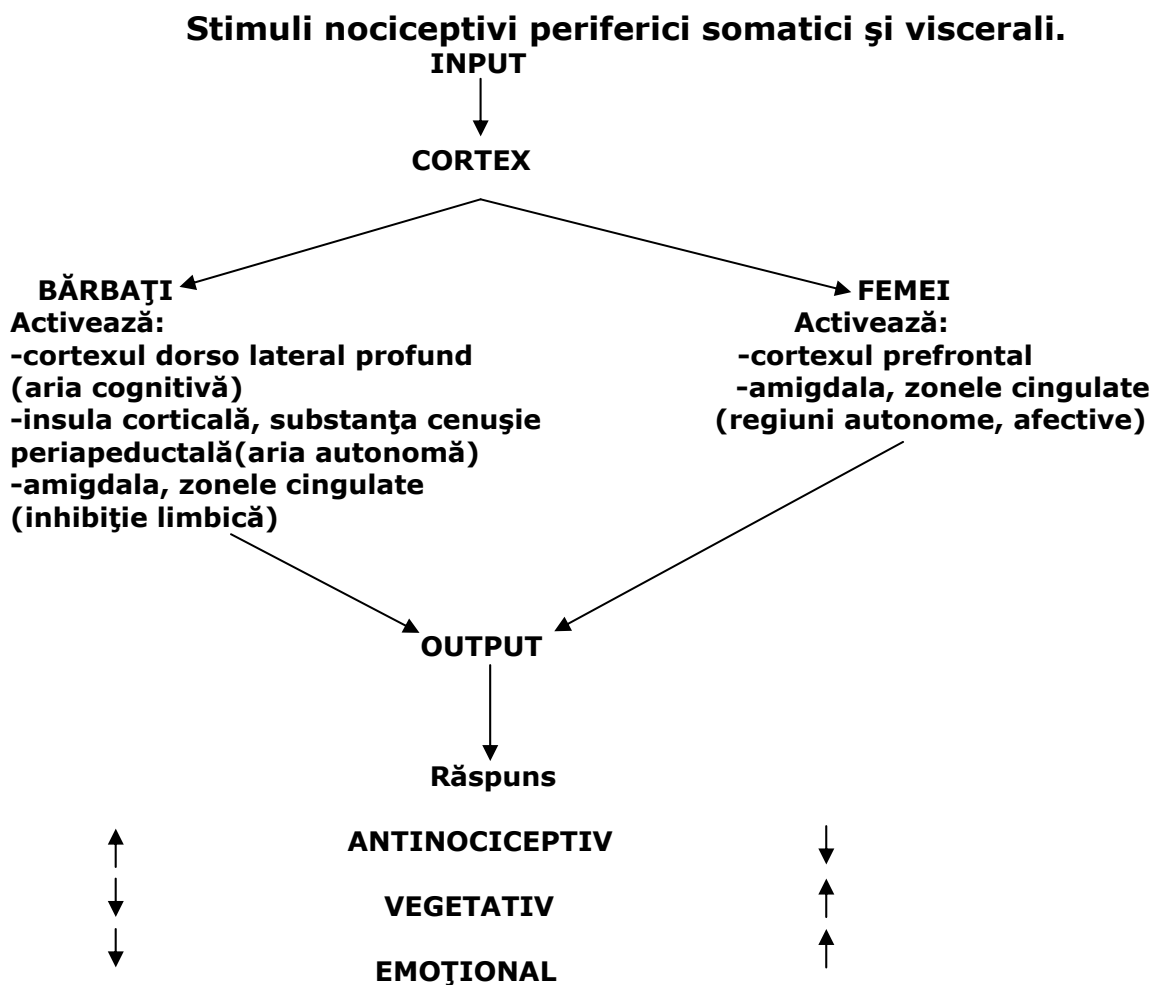


Fig.3 - Răspunsul cerebral diferențiat pentru femei și bărbați la stimuli nociceptivi periferici.

Pentru a lămuri aceste aspecte legate de durere/analgezie și sexul pacientului sunt necesare noi cercetări, iar dacă există o diferențiere semnificativă în această problemă ne întrebăm:

VA TREBUI TRATATĂ DUREREA DIFERENȚIAT LA BĂRBAȚI ȘI LA FEMEI ?  
Viitorul va da sigur un răspuns și la această întrebare.

Dr. Lucian SANDU

## **Variabilitatea genetică și eficacitatea opioidelor**

Dozele de opioide necesare pentru analgezie variază între indivizi. Tradițional această variație a fost explicată prin biodisponibilitatea variabilă, diferențe între intensitățile stimulilor dureroși și diferențe individuale în percepția durerii. În plus, contextul cultural și personal pot influența durerea. Eficacitatea medicamentelor mai variază și din cauza variației metabolismului. Pentru opioidele cu metaboliți inactivi biologic reducerea metabolizării produce o creștere a eficacității. Deoarece metabolitul morfinei morfin-6-glucuronid (M6G) contribuie la analgezie, metabolismul accentuat al morfinei la M6G duce la un efect opioid mai pronunțat. Alți potențiali factori de variabilitate sunt diferențele farmacodinamice ale receptorilor  $\mu$  opioizi, variabilitatea și diferențele în transportul opioidelor prin bariera hematoencefalică (BBB).

Variabilitatea individuală a farmacologiei opioidelor sugerează că genetica pacientului influențează răspunsul la opioide, variabilitate cauzată de câteva gene: genele care codifică enzimele care metabolizează morfina (gena UGT2B7), receptori  $\mu$  opioizi (gena OPRM) și transportul morfinei prin BBB prin transportori (gena MDR1), influențează eficacitatea clinică a morfinei. În plus, variabilitatea unei enzime care degradează catecolaminele (gena COMT) alterează eficacitatea morfinei. Variabilitatea eficacității opioidelor și determinarea sa genetică au fost dovedite pentru câteva opioide: morfină, codeină, tramadol.

Faptul că genetica pacienților influențează răspunsul la opioide mai este susținut și de variațiile răspunsului la opioide în grupurile etnice. Și diferențele sexuale în ceea ce privește răspunsul la opioide indică că variabilitatea genetică influențează eficacitatea opioidelor. Variabilitatea genetică nu determină doar efectul analgeticilor dar influențează și percepția durerii. Studii animale au arătat că ereditatea nocicepției variază larg în teste nociceptive (30-76%). Câteva gene combinate contribuie la perceperea durerii care poate fi alterată de o singură mutație pe o genă specifică. Astfel, variabilitatea durerii raportată la pacienți rezultă din variabilitatea percepției durerii și din variabilitatea răspunsului la analgetice.

### **Genetica și farmacocinetica morfinei**

M6G se leagă la receptorii  $\mu$  opioizi având o potență analgetică mare și contribuie la analgezia clinică produsă de morfină. Astfel, diferențe în conversia morfinei la M6G pot altera eficacitatea terapiei cu morfină. Această conversie este catalizată în principal în ficat de enzima UDP-gucuronoziltransferaza 2B7 (UGT2B7). Au fost identificate 12 variații (single nucleotide polymorphisms - SNPs) în secvența nucleotidelor genelor care codifică UGT2B7. Aceste 12 SNPs sunt parțial corelate (două sau mai multe SNPs pe același cromozom) astfel încât sunt de așteptat 3 haplotipuri și 6 genotipuri ale genei UGT2B7. Raportul M6G/morfină variază de la 6,5 la 7,2 între genotipuri sugerând că variabilitatea genetică a codificării genetice a enzimei UGT2B7 nu afectează semnificativ farmacocinetica morfinei. Un studiu a observat o tendință de diminuare a raportului M6G/morfină la pacienții cu varianta cu tirozină în poziția 802 pe exonul 2.

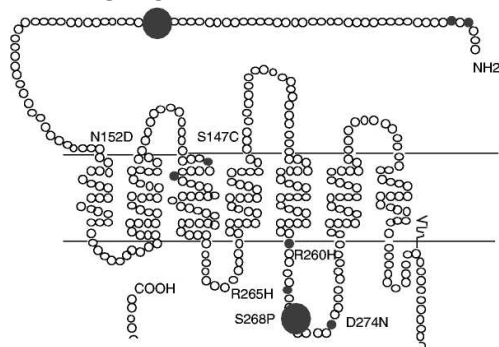
Nu doar regiunile codificatoare ale genei dar și factori care reglează exprimarea genei (adică cantitatea de genă produsă) influențează activitatea enzimei. S-a arătat că pentru gena UGT2B7 o proteină reglatoare (hepatocyte nuclear factor-1  $\alpha$ ) influențează exprimarea genei. Alte variații în zona reglatoare a genei UGT2B7 (regiunea promotoare) pot amplifica sau diminua producția genei. O posibilă variație genetică în partea reglatoare a UGT2B7 recent identificată este SNP (79 G>T). Pacienții heterozigoți pentru acest polimorfism au un nivel scăzut de M6G

comparativ cu pacienții fără modificare (raport M6G/morfină  $4,4 \pm 0,9$  vs  $7,3 \pm 10,3$ ). Date clinice preliminare sugerează că variabilitatea genetică în porțiunea reglatoare a genei UGT2B7 poate altera exprimarea genei și, astfel, activitatea enzimei.

**Genetica și receptorii  $\mu$ -opioizi** Studii clinice au arătat clar că variabilitatea interindividuală a eficacității morfinei poate fi corelată cu modul variat al interacțiunii morfinei și M6G cu receptorii  $\mu$ -opioizi. Complexitatea genei receptorilor  $\mu$ -opioizi a fost dovedită și s-au identificat 43 SNPs în genă. Cele mai multe variante a fost găsite în regiunea necodificatoare a genei dar câteva SNPs se găsesc în regiunea codificatoare rezultatul fiind alterarea secvenței de aminoacizi în receptorul  $\mu$ -opioid. Substituirea aminoacidului din poziția 268 (serină>prolină) blochează puternic semnalul receptorului după stimularea cu un agonist opioid. Polimorfismul genetic are o importanță clinică majoră în tratamentul cu opioide la indivizii care au acest SNP, totuși potențiala contribuție a acestui SNP la variabilitatea eficacității opioidelor în populație este limitată de frecvența mică.

SNP mai frecvent asociat cu modificarea secvenței de aminoacizi este substituirea A>G ( $A^{118}G$  – asparagină>aspartat, frecvență 10-14% la caucazieni), localizat în porțiunea extracelulară N-terminală a receptorului  $\mu$ -opioid.

EXTRACELULAR



INTRACELULAR

*Fig. Receptorul  $\mu$ -opioid receptor constă într-o parte extracelulară, una transmembranară și una intracelulară. Figura identifică polimorfismele unui singur nucleotid (SNP) care produce alterarea secvenței de aminoacizi în receptorul  $\mu$ -opioid.*

La pacienți cu cancer polimorfismul  $A^{118}G$  alterează eficacitatea clinică a morfinei. Pacienții homozigoți pentru varianta  $A^{118}G$  au avut nevoie de o creștere de aproape 2 ori a dozelor de morfină pentru o analgezie adecvată comparativ cu subiecții fără variație ( $97 \pm 92$  mg morfină/24 ore la cei fără modificare,  $66 \pm 50$  la heterozigoți și  $220 \pm 143$  la homozigoți). Această diferență s-a mai reflectat în concentrațiile serice ale morfinei și M6G. Au mai fost descrise 3 polimorfisme ale genei pentru receptorul  $\mu$ -opioid cu frecvență relevantă clinic dar care nu influențează eficacitatea clinică a morfinei.

Variabilitatea genetică a receptorului  $\mu$ -opioid poate fi produsă și de alte mecanisme decât SNPs. S-a raportat recent în creierul uman variante de receptori  $\mu$ -opioid rezultate din îmbinare și apar tot mai multe raportări de tipuri de îmbinări ale receptorului  $\mu$ -opioid. Ar fi interesant de văzut dacă gena receptorului  $\mu$ -opioid are tipar complex de îmbinare cum a fost observat la șoarece și dacă aceste variante de îmbinare pot explica efectul variabil al diferitelor opioide.

S-a demonstrat existența unor variante de sciziune a receptorilor  $\mu$  opioizi, adică peptidele genelor care codifică receptorii  $\mu$  opioizi sunt transcrise pe câteva ARNm ceea ce duce la producerea unor produse diferite. Astfel de produși ai genelor, receptorii  $\mu$  opioizi cu configurații diferite pot fi o explicație pentru eficacitatea diferită a opioidelor între indivizi.



**Polimorfismul genei COMT.** Catecol-0-metiltransferaza (COMT) este principala enzimă care metabolizează catecolaminele (dopamina, adrenalina și noradrenalina) și este un modulator cheie al neurotransmisiei adrenergice în sistemul nervos. Implicarea catecolaminelor în modularea durerii este cunoscută. Conținutul neuronal de enkefaline este redus de activarea cronică a transmisiei dopaminergice. Reducerea conținutului neuronal de enkefaline este urmată de creșterea numărului și activarea receptorilor  $\mu$  în diferite regiuni cerebrale.

Enzima COMT are mai multe variante cu activitate enzimatică diferită. Variabilitatea activității enzimei COMT poate altera activitatea dopaminergică și poate astfel, prin alterarea acțiunii dopaminergice, să influențeze conținutul în enkefalină și densitatea receptorilor  $\mu$  opioizi. Substituirea unui aminoacid în poziția 158 (valină cu metionină) în codonul genei enzimei duce la reducerea de 3-4 ori a activității enzimatice, forma Met având cea mai slabă activitate. Astfel genotipurile Val/Val, Val/Met și Met/Met au o activitate enzimatică înaltă, intermediară și, respectiv, slabă. Într-un studiu la pacienți cu durere neoplazică, subiecții cu genotip Val/Val au avut nevoie de mai multă morfină comparativ cu subiecții cu genotip Val/Met și cei cu genotip Met/Met (155/117/95) pentru un efect analgetic echivalent. Polimorfismul Val<sup>158</sup>Met afectează percepția durerii, subiecții cu genotipul Met/Met au toleranță mai mică la durere dar și o densitate regională mai mare a receptorilor  $\mu$  opioizi comparativ cu indivizii cu genotip Val/Met și Val/Val care explică eficiența morfinei la aceștia.

Pacienții cu genotip Met/Met au un conținut scăzut de enkefaline ceea ce poate duce la diminuarea analgeziei edogene și, în compensație, creșterea necesarului de morfină. Invers, creșterea numărului de receptori  $\mu$  opioizi demonstrată la pacienții cu genotip Met/Met poate duce la creșterea efectului morfinei.

**Transportorii membranari.** Transportul medicamentelor prin barierele fiziologice (intestin, bariera hematoencefalică - BBB) este determinat în principal de greutatea moleculară, gradul ionizării și lipofilia medicamentului. BBB este o barieră fizică și metabolică a cărei principală funcție este să protejeze creierul de toxine și medicamente (xenobiotice, metaboliți), formată de stratul celulelor endoteliale din capilarele cerebrale. Joncțiunile strânse complexe la nivel cerebral leagă celulele adiacente rezultatul fiind scăderea de aproximativ 100 de ori a permeabilității pentru moleculele hidrofile comparativ cu capilarele periferice. Medicamente ca benzodiazepinele, agenții anestezici, nicotina și alcoolul sunt foarte lipofile și penetrează ușor BBB. Recent s-a descoperit că penetrarea cerebrală a unui număr de substanțe mai puțin lipofile este extrem de dependentă de un grup de substanțe numite transportori. Transportorii formează un grup variat de proteine complexe transmembranare care joacă un rol crucial în transportul și modularea absorbției, excreției și redistribuției.

Transportorii sunt: *pasivi* cum este transportorul glucozei sau canalele ionice și *activi* care necesită o sursă de energie cum este ATP. O clasă deosebită de proteine transportoare "motorizate" de ATP formează o superfamilie cu mai mult de 100 de proteine aflate în organisme de la bacterii la om. Se găsesc în numeroase locații în corpul uman și exercită un rol cheie în multe condiții inclusiv b. Alzheimer, fibroza chistică, stres, depresie, boli gastrointestinale, b. Parkinson, cancerul de sân, sistemul imun. Proteinele cuplate cu ATP sunt grupate în familii desemnate prin litere și subdivizate în subfamilii identificate prin cifre. Subtipul B1 (numite și P-glicoproteine) codată de gena MDR-1 (multidrug-resistant gene-1, conferă rezistență polimedimentoasă celulelor canceroase), a fost prima clonată și investigată funcțional. Transportorii susțin preluarea sau excreția medicamentelor. P-glicoproteina (PGP), unul dintre transportori, este responsabilă

pentru trecerea activă a medicamentelor prin membrane; efectul ei principal este limitarea captării intestinale și în SNC. Semnificativ este faptul că PGP este prezentă în BBB și unele opioide (inclusiv morfina și fentanylul) sunt printre substraturi. Acest mecanism poate sta la baza diferențelor interindividuale la analgezice. Mai poate fi posibil ca un număr de medicamente să moduleze acest mecanism alterând astfel răspunsul la analgezice. Ușurința cu care opioidele pătrund în SNC determină efectul lor. De exemplu opioidul loperamid, utilizat în tratamentul diareii nu are nici un efect central în principal datorită extruderii active a medicamentului din SNC prin efluxul realizat de transportorul PGP. Dacă acest transportor este blocat de inhibitori specifici consecința este apariția efectelor centrale cum este depresia respiratorie. La om, concentrația plasmatică de morfină după administrare orală poate fi crescută de administrarea simultană de inhibitori de PGP. În mod asemănător, absorbția fentanylului prin BBB și din intestin este dependentă de un sistem de transport mediat de transportor. Concentrațiile plasmatice și cerebrale ale metadonei (folosită pe larg pentru tratamentul dependenței) cresc de până la 6 ori când sunt utilizați concomitent blocați ai PGP.

Blocarea PGP, întâmplătoare sau neintenționată, poate duce la nivele plasmatice sau cerebrale de opioizi neașteptat de mari cu îmbunătățirea analgeziei la unii sau cu efecte adverse la alții. Se cunosc o mare varietate de medicamente care sunt inhibitori activi ai PGP: antiaritmice (verapamil, chinidină), antifungice (ketoconazol), imunosuprimante (ciclosporină), antidepressive (fluvoxamină, paroxetin), agenți hipolipemianți (simvastatin). În clinică se întâlnesc frecvent inhibitori ai PGP care interferă cu transportul medicamentelor și este posibilă modularea deliberată a acestor transportori.

În afara efectului de blocare a unor medicamente asupra PGP, un aspect important al activității transportorilor este capacitatea lor de a fi induși în același mod cum sunt enzimele hepatice. La animal activitatea PGP poate fi amplificată de administrarea cronică a morfinei, sugerând un rol important al acestui mecanism în dezvoltarea toleranței la opioide.

Au fost descrise câteva polimorfisme ale genelor care codifică transportorii (MDR-1). Această variabilitate genetică produce diferențe în funcția transportorilor și produce diferențe în concentrațiile extracelulare cerebrale de morfină și M6G care să explice în parte răspunsurile individuale la opioide.

Au fost studiate 3 polimorfisme SNPs ale genelor MDR-1 frecvente în populație (61 A > G, 1236 C > T) sau care influențează transportul altor substraturi (3435 C > T) și doar la pacienții cu polimorfism 3435 C > T s-a constatat o tendință de creștere a necesarului de morfină. Această tendință ajunge să aibă semnificație statistică când au fost excluși toți pacienții cu insuficiență renală. Aceasta poate indica că variabilitatea genei MDR-1 este asociată cu alterarea eficacității terapiei cu morfină.

**Concluzii** Variabilitatea terapiei durerii cu opioide este asociată cu variații genetice la nivelul câtorva gene: gena UGT2B7 ai căror produși sunt responsabili de metabolismul morfinei, gena OPRM1 care codifică receptorii  $\mu$  opioizi și gena MDR1 care codifică PGP implicată în transportul morfinei prin BBB. Alți factori care pot crea confuzie sunt vârsta, sexul, funcția renală și hepatică. Variabilitatea genetică a sistemelor non-opioide poate influența eficacitatea clinică a opioidelor. Polimorfismul genei COMT poate contribui la variabilitatea eficacității morfinei.

Durerea este o trăsătură personală cu baze genetice complexe și foarte probabil eficacitatea analgezicelor este influențată de un număr de gene.

Dr. Virgil DINCĂ



### FORMULAR DE ÎNSCRIERE

Formularul poate fi trimis prin email sau printat și trimis prin fax la adresa de contact:

Asociația Română pentru Studiul Durerii  
Splaiul Independenței nr. 169, Sector 5, București  
Fax: 021 318.05.06 Email: [arsd@cmb.ro](mailto:arsd@cmb.ro)

Titlu: Prof. / Dr. / D-na / D-nul  Nume:

Prenume:  Data nașterii:

Adresă email:

Adresă domiciliu:

Telefon:

Instituția:

Adresă serviciu:

Telefon:

Membru ARSD cu cotizația pe anul 2005 plătită

Taxa membru ARSD pe anul 2005: 300.000 lei (30 RON)

Taxa de participare: Medici rezidenți: 500.000 lei (50 RON)

Medici membri ARSD : 1.000.000 lei (100 RON)

Medici de familie: 1.000.000 lei (100 RON)

Medici specialiști ne-membrii ARSD: 1.500.000 lei (150 RON)

Sumele cresc cu 500.000 lei (50 RON) la înscrierea în timpul conferinței.

Transfer Bancar: Banca Comercială Română, Filiala Sector 3  
cod IBAN: RO21RNCB5030000020880001

Reamintim membrilor asociației că plata cotizației pe anul 2005 se face prin depunerea în contul RO21RNCB5030000020880001/ROL BCR sector 3 București, a unei sume de 300.000 lei. Vă rugăm să trimiteți confirmarea plății la adresa de mai jos. Doar membrii care plătesc cotizația beneficiază, pe baza unei liste, de punctajul EMC acordat de CMR.

**ADRESA PENTRU INFORMAȚII - CORESPONDENȚĂ:**

**ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII**  
Spitalul Universitar București (Clinica ATI, Dr. Virgil Dincă)  
Splaiul Independenței 169, Sector 5  
București  
E-mail: ARSD@cmb.ro  
[www.arsd.ro](http://www.arsd.ro)  
Telefon: 318.05.22 int.150, 215  
Fax: 318.05.06  
Cont bancar B.C.R. Sector 3, București RO21RNCB5030000020880001/ROL

**ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII (ARSD)**

**ADEZIUNE**

Numele ..... Prenumele ..... Data nașterii .....  
Loc de muncă ..... Secția .....  
Specialitatea ..... Funcția ..... Titluri științifice.....  
Activitate didactică .....  
Activitate științifică .....  
Activitatea privată .....  
Lucrări legate de durere .....  
Adresa/cod loc de muncă..... Tel.....  
Adresa/cod domiciliu ..... Tel.....  
Data ..... Semnătura .....