



DUREREA

Vol. XVIII, Nr. 4

Octombrie - Decembrie 2008

ISSN 1220-8752

REVISTA ASOCIAȚIEI ROMÂNE PENTRU STUDIUL DURERII

Comitet editorial

Directori Onorifici

Acad. Prof. Dr. Constantin POPA PhD

Acad. Prof. Dr. Leon DĂNĂILĂ PhD

Editor Șef

Dr. Virgil DINCĂ PhD

Editor fondator

Dr. Lucian SANDU PhD

Consiliul de redacție

Șef. Lucrări Dr. Elena COPACIU PhD

Șef Lucrări Dr. Radu COSTEA PhD

Dr. Iulian HAINĂROSIE

Prof. Dr. Gabriel IACOB PhD

Prof. Dr. Adriana Sarah NICA PhD

Conf. Dr. Cristina PANEA PhD

Prof. Dr. Dana Galieta MINCĂ PhD

Conf. Dr. Ștefan NEAGU PhD

Dr. Cristina Anca TUDOR

arsd_rasp@yahoo.com
www.arsd.ro

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

CUPRINS

ALTERNATIVE ÎN
TRATAMENTUL DURERII:
MIGRENA

IMPORTANȚA CANALELOR DE
SODIU ÎN ANALGEZIE ȘI
ANESTEZIE

CONOTOXINA - ULTIMA
FRONTIERĂ A ANALGEZIEI

**SEDARE DOLOREM
OPUS DIVINUM EST**

PUBLICAȚIE CREDITATĂ DE C.M.R. CU 5 PUNCTE E.M.C.

**ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU
STUDIUL DURERII**

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

Telefon: 318.05.22 int.150, 215

Fax: 318.05.06

**e-mail: arsd_rasp@yahoo.com
www.arsd.ro**

Consiliu de conducere

Președinte

Șef. Lucr. Dr. Elena COPACIU

Președinte de onoare

Dr. Lucian SANDU

Ex - Președinte

Prof. Dr. Adriana Sarah NICA

Vicepreședinte

Dr. Virgil DINCĂ

Secretar

Dr. Cristina Anca TUDOR

Trezorier

Dr. Iulian HAINĂROȘIE

Consilier

Prof. Dr. Rodica Anghel

Conf. Dr. Ion BURAGA

Prof. Dr. Mircea CİNTEZĂ

Prof. Dr. A. V. CIUREA

Conf. Dr. Florin COSTANDACHE

Șef Lucr. Dr. Ioana GRIGORAȘ

Prof. Dr. Gabriel IACOB

Asist. Univ. Dr. Daniela IONESCU

Dr. Radu LICHARDOPOL

Conf. Dr. Dumitru MATEI

Dr. Călin NANDRA

Conf. Dr. Ștefan NEAGU

Prof. Dr. Sorin OPRESCU

Conf. Dr. Cristina PANEA

Prof. Dr. Florin POPA

Conf. Dr. Mioara RIZESCU

Prof. Dr. Cercel STREINU

Dr. Virgil SURU

Dr. Eleonora ȘOGĂRESCU

Dr. Cristian TĂNAȘE

Prof. Dr. Florin TUDOȘE

Prof. Dr. Dan TULBURE

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 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 dornici 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.

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

**CALENDARUL MANIFESTARILOR ȘTIINȚIFICE
IN DOMENIUL DURERII**

- October 2008, Ireland 2008 Annual Meeting of the Irish Pain Society (IASP Chapter).
- October 2-4, 2008, Brno, Czech Republic "Xth Annual Czech-Slovak Dialogues on Pain." Joint meeting of the Slovenská Spolocnost' Pre Stúdium a Liecbu Bolesti and the Czech Pain Society (IASP Chapters).
- October 2-5, 2008, White Point, Nova Scotia, Canada 7th International Forum on Pediatric Pain. "Assessing Pediatric Pain: Current Evidence and Practice."
- October 3-5, 2008, Santiago, Chile VIIIth Congreso Chileno de Dolor of the Asociación Chilena para el Estudio del Dolor (IASP Chapter) and IVth Congreso Latinoamericano de Dolor of the Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT).
- October 8-11, 2008, Berlin, Germany "Guidelines Against Pain," 2008 Pain Congress of the Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS, IASP Chapter).
- October 9-12, 2008, Corfu Island, Greece 7th Panhellenic Congress on Pain, Annual Meeting of the Hellenic Society of Algology (IASP Chapter).
- October 10-11, 2008, Guatemala City, Guatemala II Congress on Pain and Palliative Care, 2008 annual Scientific Congress of the Asociación Guatemalteca para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AGETD, IASP Chapter).
- October 15-18, 2008, Goiania, Brazil 8th Congresso Brasileiro de Dor, 2008 Annual meeting of the Sociedade Brasileira de Estudo da Dor (SBED) (IASP Chapter).
- October 16-18, 2008, Lake Buena Vista, Florida, USA "Understanding the Spectrum of Diagnoses and Treatments for Chronic Pelvic Pain Disorders." International Pelvic Pain Society annual scientific meeting.
- October 23-26, 2008, Athens, Greece 2nd World Congress on Controversies in Neurology (CONy). Conference will include debates in all fields of neurology, including Pain and Headache.
- October 25, 2008, Tirana, Albania 6th Annual National Albanian Pain Conference, Annual meeting of the Shoqata Shqiptare E Dhimbjes (Albanian Pain Association, IASP Chapter).
- November 1-8, 2008, Caribbean Sea Palliative Care at Sea 2008 on board Royal Caribbean's Liberty of the Seas.
- November 6-8, 2008, Fairmont Southampton, Bermuda 11th International Conference on the Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain.
- November 7-8, 2008, Guatemala City, Guatemala II Congress on Pain and Palliative Care, 2008 Annual Scientific Congress of the Asociación Guatemalteca para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP Chapter).
- November 7-9, 2008, Boston, USA Pain in Special Populations, Annual Meeting of The New England Pain Association.
- November 12-14, 2008, Rome, Italy ANTEA Worldwide Palliative Care Conference. Main Goal: Outlining, in a Consensus Conference, the Core Curricula of the health professionals working in palliative care, shared at the international level.
- November 13-14, 2008, Biel/Bienne, Switzerland "Understanding and Treating the Chronic Pain Patient, the State-of-the-Art 2008." Joint Congress of the Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (Swiss Association for the Study of Pain, IASP Chapter) and the Swiss Society for Cognitive Psychotherapy.
- November 14-15, 2008, Budapest, Hungary Annual meeting of the Hungarian Pain Society (IASP Chapter).
- November 14-17, 2008, Tel-Aviv, Israel First International Headache Summit.
- November 19-21, 2008, Mallot, Israel 2008 Annual meeting of the Israel Pain Association (IASP Chapter).
- November 19-22, 2008, Tuxtla, Gutierrez, Mexico XXVIII AMETD (Asociacion Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor, A.C., IASP Chapter) Congreso Del Dolor.
- November 19-22, 2008, Strasbourg, France "Work and Pain" 8th Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD, IASP Chapter) National Congress on Pain.
- January 28-31, 2009, Honolulu, Hawaii, USA Celebrate the 25th Anniversary of AAMP at the 2009 Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine at the Hilton Hawaiian Village in Honolulu, Hawaii.
- March 13-16, 2009, New York, New York, USA The 5th World Congress for the World Institute of Pain (WIP)
- April 17-20, 2009, Nusa Dua, Bali, Indonesia Joint Meeting: 3rd Congress, Association of Southeast Asian Pain Societies (ASEAPS), and the Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG, IASP SIG).
- May 27-30, 2009, Quebec City, QC, Canada 29th Annual Meeting of the Canadian Pain Society (IASP Chapter).
- June 7-11, 2009, Acapulco, Mexico The 8th International Symposium on Pediatric Pain will take place in Acapulco, Mexico. .
- September 9-12, 2009, Lisbon, Portugal Pain in Europe VI, 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC).
- September 12-17, 2009, Nairobi, Kenya 4th All-Africa Anaesthesiologists Congress. Theme: Anaesthesia, Intensive Care and Pain Management in Africa: Present and Future.
- May 27-30, 2010, Athens, Greece Third International Congress on Neuropathic Pain.
- August 29 - September 3, 2010, Montreal, Canada 13th WORLD CONGRESS ON PAIN®. Palais des Congrès de Montréal.

Alternative în tratamentul durerii: Migrena

Alexandru Nițu, MD, DC, Diplomate ABMS-Neurology and ABMS-PM.
Assist. Prof. Indiana Univ. School of Med.

Mara Nițu, MD, DC. Assist. Prof. Indiana Univ. School of Med.

Să presupunem că sunteți medicul curant al unui pacient cu dureri recurente de cap pe care cu multă conștiinciozitate le-ați diagnosticat ca fiind migrene. La marea majoritate dintre pacienții dumneavoastră, în general, lucrurile au fost relativ simple. Ați descoperit factorul precipitant (poate că erau indulgenți cu deserturile de ciocolată, sau poate le plăcea mult brânza cea scumpă și mucegăită cu multă tiramină, poate că priveau până noaptea târziu ultimele știri la TV, sau pur și simplu erau în acea perioadă a fiecărei luni în care modificări fiziologice le confirmă femeilor că nu sunt gravide) și ați reușit să îl adresați în mod corespunzător. Totuși migrenele persistă ba chiar mai mult, se mențin cu o frecvență semnificativă care îi fac să se simtă mizerabil, să lipsească de la serviciu și să fie nu tocmai cordiali cu dumneavoastră.

Pacientul se reîntoarce la dumneavoastră la cabinet și nu este deloc atras de posibilele reacții adverse ale multiplelor medicamente profilactice pe care le enumerați. Doresc ceva "mai natural" și bine tolerat.

Există deja dovada științifică care să susțină folosirea unor substanțe cum ar fi vitamina B2 (riboflavina), Coenzima Q10 și anumite săruri de Magneziu (Oxidul de Mg, Gluconat de Mg, Mg Elemental) dar în experiența noastră mai așteptăm încă și sperăm să vedem un număr semnificativ de pacienți răspunzând vizibil și susținut la acestea. Începând cam din 2003, în Statele Unite extractul de butterbur (*Petasites Hybridus*) a reînceput să trezească interesul medical în special după ce studii au sugerat că doza de 75 mg de două ori pe zi a redus cu cel puțin 50% frecvența migrenelor la 68% dintre pacienții care îl primeau, la 4 luni de zile de la începerea tratamentului, arătând semnificație statistică față de placebo. Deși au trecut deja ani de zile de la apariția acestor informații, niciunul dintre aceste produse nu este încă aprobat de către United States Food and Drug Administration (FDA), deci producerea lor este încă destul de necontrolată oficial. Bineînțeles, decizia finală a tratamentului îi aparține pacientului, care poate însă fi înarmat de dumneavoastră cu datele studiilor și pe baza cărora poate face o alegere educată.

Dacă în domeniul tratamentului preventiv nu ați reușit încă să descrești fruntea pacientului dumneavoastră să sperăm că veți reuși să o faceți în domeniul tratamentului acut (abortiv) al migrenei. Bineînțeles că produșii de linia întâi îi constituie familia triptanilor (sumatriptan, rizatriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan, zolmitriptan și naratriptan) sau combinațiile acestora cu antiinflamatoare nesteroidiene. Ce faceți însă dacă pacientul are vreunul dintre factorii de risc care previn utilizarea celor mai recunoscute medicamente din clasele triptanilor, antiinflamatoarelor și chiar și a analgezicelor, inclusiv cele narcotice.

În practica noastră întâlnim această situație în special la cei cu afecțiuni cardiovasculare sau cerebrovasculare (infarcte miocardice sau accidente vasculare cerebrale ischemice, hipertensiune arterială necontrolată, afecțiuni vasospastice etc), mai ales dacă co-există cu istoric de abuz de narcotice și fenomene gastrointestinale, renale sau procoagulante. Dovada științifică atribuie efectele triptanilor în tratamentul abortiv al atacurilor migrenoase acțiunii lor agoniste simultane pe receptorii 5HT-1B și 1D. Din păcate activarea receptorilor 5HT-1B la nivelul vaselor cerebrale și coronare duce la vasospasm, și alte efecte, în general nedorite. Agoniștii selectivi ai receptorilor 5HT-1D nu au arătat în general eficacitate până în prezent.

Acum câțiva ani, o clasă de produși promitea să se remarce tocmai în aceste circumstanțe. Acești produși erau agoniștii de receptori 5HT-1F care nu erau asociați cu activitate vasospastică nefiind prezenți la nivel vascular ci doar la nivel neuronal. Din păcate reacțiile adverse semnificative au diminuat interesul în dezvoltarea lor la ora actuală.

În aceste circumstanțe atenția cercetătorilor s-a îndreptat spre cea mai semnificativă substanță vasodilatatoare în fiziopatologia migrenei: CGRP=Calcitonin Gene Related Polypeptid. Creșteri ale concentrației CGRP-ului în sângele jugular în timpul atacului migrenos au fost raportate încă de cam acum 18 ani (Goadsby et al., 1990; Gallai et al., 1995). De asemenea semnificativă a fost observarea scăderii concentrației CGRP-ului din sângele jugular în urma tratamentului cu sumatriptan concomitent cu diminuarea durerii (Goadsby & Edvinsson-1993). Și mai mult, s-a arătat că infuzarea de CGRP produce un atac migrenos (Lassen et al., 1998). De aici pasul logic a fost făcut în avansarea ipotezei conform căreia antagoniștii de receptori ai CGRP ar trebui să aibă efecte benefice în tratamentul migrenei. Acești antagoniști s-ar fi putut obține ușor deoarece se știe că fragmentul 8-37 al CGRP-ului este un antagonist competitiv, problema este însă că fiind un polipeptid nu poate trece prin bariera hematoencefalică (deși anumite date sugerează creșterea semnificativă a permeabilității barierei hematoencefalice în timpul migrenei, nu a existat totuși interes în cercetarea unui fragment polipeptidic de aceste dimensiuni). Astfel cursa dezvoltării unor agenți non-peptidici, antagoniști ai receptorilor CGRP a început. În prezent doi produși par să fie cei mai apropiați de a putea fi folosiți în practică. Cel mai avansat, considerat că ar putea fi aprobat de FDA în 2009 este TELCAGEPANT (MK-0974), produs de către Merck. Acest produs a fost deja testat în studii randomizate relativ la placebo și incluzând, de asemenea, rizatriptanul și zolmitriptanul ca reprezentanți ai clasei medicamentoase cele mai frecvent folosite în tratamentul abortiv al atacurilor migrenoase. O rapidă evaluare a rezultatelor poziționează telcagepantul în doze de cel puțin 300 mg ca fiind superior placebo-ului și oarecum similar dozelor de 10 mg rizatriptan și 5 mg zolmitriptan în reducerea durerii la 2 ore de la administrare, ba chiar superior acestora în menținerea răspunsului la 24 ore. Important de știut este și faptul că telcagepant-ul a fost foarte bine tolerat având incidența reacțiilor adverse foarte similară cu cea din grupul de placebo în ambele studii. Mai mult decât atât telcagepant-ul a dovedit superioritate statistic semnificativă față de placebo și în

tratarea fenomenelor asociate cu migrena cum ar fi fotofobia, fonofobia și senzația de vomă.

Un alt produs este dezvoltat de către Boehringer Ingelheim Pharma KG. Produsul se cheamă OLCEGEPANT (BIBN 4096) și s-a dovedit deja superior placebo-ului atât în răspunsul la durere la 2 ore, dar și în susținerea lui până la 24 ore precum și în tratarea fenomenelor asociate ca foto- și fonofobia și senzația de vomă, fiind în stadiul II de testare clinică și deocamdată disponibil numai în formă de soluție administrabilă intravenos. Acesta are activitate antagonistă la nivelul receptorilor pentru CGRP de 3.000-5.000 de ori mai mare decât fragmentul CGRP 8-37 în prevenirea efectelor vasodilatante la nivelul arterei temporale umane sub acțiunea α -CGRP-ului. Cea mai frecventă plângere a pacienților în decursul studiilor fiind apariția paresteziilor.

După cum era de așteptat, toate studiile revizuite de noi includ doar adulți, deci nu putem face recomandări pe baza de dovezi clinice directe în tratamentul cu acești produși al migrenelor copiilor sau adolescenților.

Astfel, pe baza acestor date preliminare, se poate spera cu un optimism calculat că dacă noi surprize nu vor mai apărea, chiar și pacienții cu factori de risc majori vor putea fi incluși în grupul celor tratați cu succes de către dumneavoastră. Nu fără motive întemeiate antagoniștii de CGRP sunt considerați la ora actuală ca reprezentând cea mai importantă descoperire în tratamentul migrenelor de la descoperirea primilor triptani la începutul anilor 1990 (Farinelli et al., Sept 2008).

Sperăm că această revizuire scurtă și fără pretenții de a include toate alternativele vă va ușura și clarifica modalitățile de a aborda unii pacienți cu migrenă.

Importanța canalelor de sodiu în analgezie și anestezie

Dr. Sandu L, Dr. Pavel B, Dr. Bichir C.
Clinica ATI - Spitalul Universitar de Urgență București

Canalul de sodiu - descriere generală.

Canalul de sodiu este o proteină membranară integrală alcătuită din 2 subunități (Fig. 1):

Subunitatea α : care formează porul canalului de sodiu, este o polipeptidă de aproximativ 260 kdaltoni care conține patru domenii structurale omoloage (I-IV), fiecare domeniu fiind împărțit la rândul său în șase segmente (S1-S6).

Segmentul S4 constituie senzorul de voltaj al canalului (înlocuirea unor aminoacizi din segmentul S4 cu alți aminoacizi a dus la pierderea dependenței de voltaj a canalului) întrucât această proteină își modifică conformația la variația potențialului de membrană antrenând astfel deschiderea canalului. De asemenea un rol important al subunității α îl constituie bucla intracelulară dintre domeniile

III-IV care este posibil să fie implicată în inactivarea rapidă a canalului de sodiu dependent de voltaj prin blocarea porului dinspre interiorul celulei.

Subunitățile β : sunt considerate auxiliare, accesorii, fiind implicate în direcționarea canalului de sodiu în membrana celulară prin interacțiunea cu proteine ale matricei extracelulare. Până în prezent au fost identificate patru subunități.

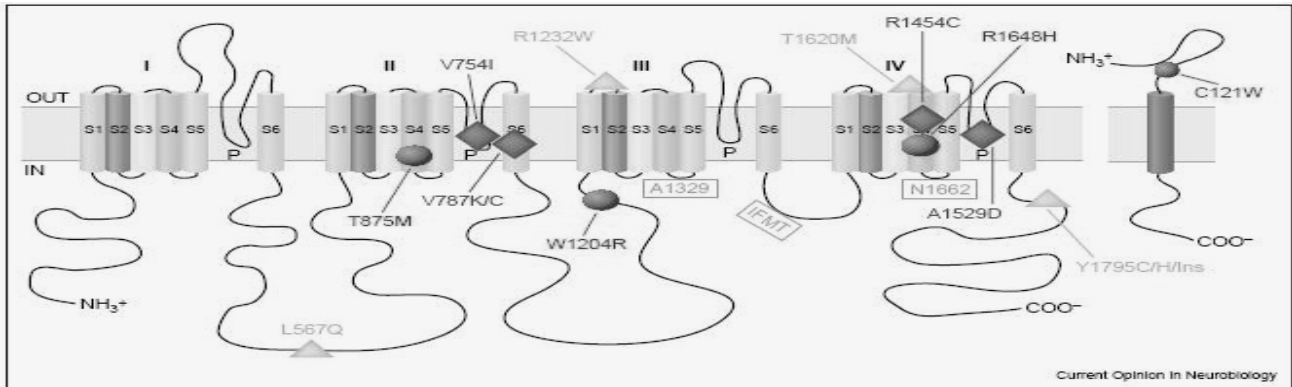


Figura 1. Subunitățile canalului de sodiu

Nomenclatură și localizare.

Nomenclatura pentru canalele de sodiu este **Na_v1.X**, unde:

- **v** – descrie dependența de voltaj.
- **1** – se referă la subfamilia alcătuită de aceste canale.
- **X** – codifică izoformele subunității α (1-9). Din punct de vedere structural cele mai apropiate sunt **Na_v1.1**, **Na_v1.2**, **Na_v1.3** și **Na_v1.7**.

Localizare:

Sistemul nervos central

1. **Na_v1.1**. - cerebel (preponderent) la nivelul dendritelor și somei neuronale.
2. **Na_v1.2**. - cerebel (preponderent) la nivelul terminațiilor axonale.
3. **Na_v1.3**. - în sistemul nervos fetal.

Genele ce codifică canalele de sodiu **Na_v1.1**, **Na_v1.2**, **Na_v1.3** sunt localizate pe cromozomul 2.

Sistemul nervos parasimpatic:

1. **Na_v1.7**; **Na_v1.8**; **Na_v1.9**.

Cardiac

1. **Na_v1.5**.

Canalele de sodiu **Na_v1.5**, **Na_v1.8**, **Na_v1.9** sunt relativ rezistente la Tetrodotxină (TTX), iar genele care le codifică sunt localizate pe cromozomul 3.

Mușchiul scheletic:

1. **Na_v1.4**.

Modularea canalelor de sodiu.

Canalele de sodiu sunt implicate în propagarea potențialului de acțiune care reprezintă suportul celular al semnalizării în țesuturile excitabile prin asigurarea

influxului cationic. Canalele de sodiu pot exista în stare:

- activă - deschise.
- inactivă - închise.
- blocate.

Modularea canalelor de sodiu se referă la modularea constantelor de timp de activare/inactivare precum și gradul de inactivare (dacă e complet - persistă un curent de sodiu). Modularea este mediată prin intermediul sistemelor de semnalizare intracelulară (AMP_c -PKA/PKC sau PLC/PKC) activate și de către diverși agenți. Spre exemplu, canalul **Nav1.8**, exprimat în ganglionii spinali și trigeminali este modulată de către serotonină, adenzină, prostaglandină PGE-2 prin scăderea pragului de activare.

Boli asociate cu modificări în structura canalului de sodiu.

Disfuncțiile canalului de sodiu apărute ca urmare a unor mutații la nivelul genelor ce le codifică au dus la apariția unor boli la nivelul țesuturilor care exprimă canalele de sodiu: sistemul nervos, miocard, țesutul muscular.

În 2006 au fost publicate rezultatele unui studiu efectuat în Londra prin care s-a arătat că există o genă a durerii cunoscută sub denumirea SCN9A care s-a dovedit a fi cea a canalului de **Nav1.7**. Studiul s-a făcut pe 11 familii afectate și pe 2 pacienți cu forma sporadică a bolii durerii paroxistice extreme (BDPE).

BDPE este o boală rară, transmisă autozomal dominant, caracterizată prin episoade dureroase instalate brusc care interesează rectul, ochii și regiunea submandibulară însoțite de disfuncții vegetative (asistolie, lăcrimare, rinoree).

În cel puțin două treimi din cazuri autorii au depistat opt mutații cu sens greșit ale genei SCN. Alterările mutaționale ale genei SCN9A prezente la pacienți cu BDPE disturbă activitatea canalelor de **Nav1.7** determinând persistența curentului de Na în fibrele nervoase pe traseul cărora se propagă stimuli nociceptivi (fibrele A δ și fibrele polimodale nemielinizate C).

Analiza funcțională in vitro a canalelor de **Nav1.7** mutante, întreprinsă de cercetătorii de la University College, a demonstrat că gena defectivă duce la prelungirea fazei de inactivare rapidă și implicit la persistența în fibrele nervoase a curentului de Na. Analiza a mai relevat că anomalia este corectată cu Carbamazepină.

Două mutații ale genei SCN9A distincte de cele incriminate în BDPE au fost raportate în determinismul unei alte neuropatii ereditare cu transmitere autozomal dominantă - eritemalgia primară (EP): crize dureroase recurente ce interesează mâinile și picioarele asociate cu înroșirea și creșterea locală a temperaturii și cu senzația de arsură.

Spre deosebire de mutațiile din BDPE, cele din EP nu determină persistența canalului de Na ci acționează scăzând pragul activării canalelor mutante; ca urmare acestea sunt stimulate de stimuli de intensitate redusă ceea ce duce la creșterea marcantă a excitabilității neuronilor senzitivi somatici și vegetativi.

Durerea este o reacție fundamentală de apărare, cea acută făcând posibilă conștientizarea agresiunii, minimizarea sau evitarea rapidă a agenților ce atentează la integritatea tisulară. Insensibilitatea congenitală la durere, consecință a inactivării canalului de **Nav1.7** este o afecțiune sever invalidantă,

uneori incompatibilă cu supraviețuirea.

Diferite forme de epilepsie (ex. epilepsie generalizată cu convulsii febrile) sunt asociate uneori cu o mutație a genei ce codifică subunitatea auxiliară β_1 . Consecința este anularea efectului modulator asupra subunității α ; acest lucru va determina încetinirea inactivării canalului de sodiu.

În alte cazuri s-au constatat mutații ale genelor ce codifică canalul **Na_v1.1** la care s-a observat o deplasare a dependenței de voltaj a inactivării canalului către potențiale mai pozitive în comparație cu cel nativ care se inactivează mai greu. Canalele de sodiu din sistemul nervos periferic pot fi la rândul lor afectate generând neuropatii moștenite.

La nivel cardiac sindromul QT prelungit (în aproximativ 10% din cazuri) este asociat cu mutații în gena ce codifică canalul **Na_v1.5**. Acest sindrom se manifestă fie printr-o încetinire a inactivării fie printr-o inactivare incompletă ceea ce duce la apariția unui curent de sodiu persistent cu întârzierea repolarizării.

La nivel muscular - maladiile mușchiului scheletic includ în mod paradoxal atât paralizările periodice cât și miotoniile. Aceste manifestări sunt secundare mutațiilor apărute în gena ce codifică canalul **Na_v1.4**.

Mutațiile asociate cu paralizările periodice au drept efect o inactivare incompletă a canalului de sodiu dependent de voltaj și secundar apare un curent de sodiu ce produce o depolarizare susținută a membranei musculare.

În ce privește miotoniile, mutațiile sunt asociate cu o încetinire a inactivării canalelor de sodiu ceea ce duce la întârzierea repolarizării și la prelungirea potențialelor de acțiune musculare. Secundar influxului de sodiu are loc o creștere a efluxului de ioni de potasiu ducând la creșterea excitabilității și contracției musculare susținute.

Rolul canalului de sodiu în analgezie și anestezie.

1) Efectul anestezicelor locale, opioidelor, antiinflamatoriilor non-steroidiene, ketaminei și anticonvulsivanelor asupra canalelor de sodiu.

Canalul de sodiu are 2 subunități: α și β . Subunitatea α constituie porul canalului care poate avea trei stări: activat, inactivat și blocat.

În mod normal diverși stimuli chimici, mecanici, electrici, acționând pe terminațiile nociceptive cresc brusc permeabilitatea membranei pentru ionii de Na^+ și Ca^{2+} după care permeabilitatea revine la faza inițială (durerea acută). În cazul în care intensitatea stimulilor sau frecvența lor este anormală se produce o creștere puternică a permeabilității membranoase pentru acești ioni ce implică exacerbare a excitabilității determinând reacții exagerate (descărcări spontane, reorganizarea conexiunilor, ș.a.) cunoscute în durerea cronică.

Repartiția canalelor de sodiu în condiții normale în fibrele mielinizate la om nu este omogenă. Acestea sunt mai dense în nodurile Ranvier iar canalele de potasiu au o repartiție omogenă pe fibra internodală. În cazul unor agresiuni pe fibrele nervoase (demielinizare) se produce o redistribuție a acestor canale și o creștere a numărului de canale de sodiu. Acest fenomen ar explica importanța canalelor de sodiu în apariția tulburărilor grave de excitabilitate membranară ce determină descărcări spontane, parestezii, diestezii și hiperestezii.

Anestezicele locale se leagă de subunitatea α și blochează canalul de sodiu dinăuntru celulei. Traversarea membranei celulare presupune că anestezicele locale sunt în stare neionizată pentru a fi lipofile, de aceea pH-ul local este foarte important pentru acțiunea acestor anestezice.

Prin blocarea reversibilă a canalului de sodiu, anestezicele locale scad conducerea impulsului nervos, scad rata de creștere și magnitudinea potențialului de acțiune iar pragul de excitabilitate este crescut până la un nivel la care potențialul de acțiune nu mai poate fi generat – propagarea impulsului fiind blocată.

În prezent anestezicele locale din cele două grupuri: esteri și amide, cu acțiune scurtă (lidocaina) și acțiune lungă (bupivacaina, ropivacaina), sunt utilizate pentru realizarea de blocuri periferice, centrale și pe cale sistemică cu scop anestezic sau analgetic. Anestezicele locale au o afinitate mai mare pentru canalul de sodiu când acesta este în stare activată și inactivată decât atunci când este în stare de repaus.

Totodată anestezicele locale pot determina și modificări enzimatică la nivelul membranei, prin adenilciclază inhibându-se canalul de Ca^{2+} și pot acționa presinaptic scăzând cantitatea de neurotransmițători.

În ultimii 30 de ani, s-a constatat că și alte produse din diferite clase au efect de tip anestezic local.

Opioidelor acționează nu numai asupra receptorilor opioizi ci și asupra canalelor de sodiu, unele având și rol de anestezic local.

Petidina blochează canalul de sodiu printr-un mecanism similar lidocainei, însă potența petidinei este inferioară. Spre deosebire de petidină, tramadolul produce același nivel de blocare ca și lidocaina la nivelul nervului sciatic de șobolan.

Dextrometorfanul are de asemenea efecte anestezice locale fiind mai potent decât lidocaina.

Fentanylul și sufentanilul blochează canalul de **Nav1.2**. Morfina nu blochează acest tip de receptor în schimb scade sensibilitatea canalelor de sodiu voltaj dependente, rezistente la TTX și produce o inhibiție presinaptică crescând conducția prin ionul de K^+ . Cu morfina se pot realiza blocuri selective (analgezie fără blocaj muscular).

La nivel cortical acțiunea opioidelor pe receptorii μ duce la inhibarea canalelor de sodiu voltaj dependente la nivelul neuronilor piramidali din cortexul prefrontal prin intermediul kinazelor A și C.

Ketamina acționează pe receptorul NMDA, care este cuplat cu un canal ionic neselectiv. Ketamina blochează însă specific și canalele de Na, atât dependente de TTX cât și independente de TTX așa cum o demonstrează studii de electrofiziologie efectuate pe ganglionii dorsali la șobolan. Blocarea canalelor de Na de către ketamină explică efectul de anestezic local al ketaminei.

Efectul antiinflamatoarelor nonsteroidiene asupra canalului de sodiu: dintre antiinflamatoarele nonsteroidiene se știe că diclofenacul, ibuprofenul și celecoxib acționează asupra canalului de sodiu.

Celecoxib este un antiinflamator nonsteroidian și analgezic care inhibă specific COX-2, precum și curenții de Na prin canalele de Na, atât dependente de

TTX cât și independente de TTX.

Diclofenac s-a constatat că inhibă curenții de Na la nivelul culturilor celulare de mioblaști de șobolan, iar ibuprofenul inhibă canalele de **Na 1.7 și Na 1.8**.

Anticonvulsivantele (Carbamazepină, Gabapentin, Lamotrigin) acționează prin același mecanism de blocare al canalului de sodiu.

2) Efectul anestezicelor asupra canalului de sodiu.

Până acum 5-6 ani se considera că anestezele generale nu au nici un efect asupra canalelor ionice dependente de voltaj. Studii recente au evidențiat efectul anestezicelor, atât volatile cât și cele cu administrare intravenoasă, asupra canalelor de sodiu la nivel sinaptic.

Acțiunea anestezicelor la nivel sinaptic se face atât presinaptic, interferând cu eliberarea de neurotransmițatori, cât și postsinaptic alterând răspunsul neuronului la neurotransmițatori. Anestezele generale deprimă transmisia sinaptică rapidă excitatorie, mediată de glutamat și cresc transmisia rapidă inhibitorie mediată de GABA. Oricum efectele anestezicelor asupra transmisiei sinaptice excitatorii versus transmisie sinaptică inhibitorie și mecanismele implicate nu sunt încă pe deplin cunoscute. Mecanismele moleculare ale efectelor deprimante asupra transmisiei sinaptice sunt neclare, însă există câteva ipoteze care încearcă să explice aceste efecte:

- scăderea excitabilității membranare.
- scăderea conducerii potențialului de acțiune presinaptic.
- inhibarea eliberării de neurotransmițator.
- blocarea receptorilor postsinaptici.

O deosebire majoră între anestezele volatile și cele intravenoase o constituie locul de acțiune la nivel sinaptic:

1. anestezele intravenoase acționează preponderent la nivel postsinaptic prin potențarea receptorilor GABA.
2. anestezele volatile acționează preponderent la nivel presinaptic interferând în special cu eliberarea glutamatului.

De asemenea există dovezi că anestezele volatile acționează și la nivelul: canalelor de potasiu, receptorilor nicotiniци, canalelor de calciu voltaj dependente.

Mecanismul prin care anestezele volatile inhibă eliberarea de glutamat în fanta sinaptică este mediat de canalul de sodiu. Anestezele volatile blochează canalele de sodiu la nivel presinaptic inhibând depolarizarea terminațiilor nervoase și astfel eliberarea de glutamat. În cazul sinapselor GABA-ergice, creșterea activității acestor sinapse de către anestezele generale este mediată prin potențarea postsinaptică și extrasinaptică a receptorilor GABA.

Subtipurile de canale de sodiu asupra cărora anestezele volatile acționează sunt reprezentate de canalele de **Na_v1.2** (la nivel neuronal), **Na_v1.4** (la nivelul mușchilor scheletici) și **Na_v1.5** (la nivel cardiac). Izoforma **Na_v1.8** - periferică este aparent rezistentă.

Nu se poate stabili nici o corelație între canalele de sodiu rezistente la anestezele volatile și canalele de sodiu rezistente la TTX; canalul de **Na_v1.5**

este rezistent la TTX dar sensibil la anestezicele volatile pe când canalul de **Na_v1.8** e rezistent atât la TTX cât și la anestezicele volatile.

Concluzii:

- canalele de sodiu au un rol important în analgezie și anestezie.
- importanța ionilor de sodiu în analgezie și anestezie cu anestezice locale este cunoscută. Achizițiile din ultimii 30 de ani au demonstrat mecanisme similare de acțiune a unor produși din alte clase: opioide, antiinflamatoare nesteroidiene, alcool, anticonvulsivante.
- achiziții recente arată că anestezicele generale (cu administrare intravenoasă și cele volatile) acționează și pe canalul de sodiu.
- descoperirea genelor durerii deschide noi orizonturi în obținerea anestezicului - analgeticului ideal. Realizarea unei terapii diferențiate în funcție de gena pentru durere, a fiecărui individ.

Conotoxina, ultima frontieră a terapiei durerii

Dr. Virgil Dincă, Clinica ATI - Spitalul Universitar de Urgență București

Mulți pacienți cu durere cronică nu obțin o analgezie satisfăcătoare cu terapie opioidă sistemică sau subarahnoidiană (intratecală - i.t.). Există diferite limitări ale eficacității opioidelor la acești pacienți inclusiv riscul de dependență și abuz, potențiala pierdere a eficacității prin dezvoltarea toleranței sau efecte adverse. Mai mult, durerea cronică este deseori refractară sau minim responsivă la tratamente de durată cu opioide.

Analgezicul ziconotid a fost dezvoltat pentru pacienții cu durere cronică severă și care sunt intoleranți sau refractari la alte terapii analgetice. Ziconotid, echivalentul sintetic al peptidului ω -conotoxina M VII A, se leagă la canalele de calciu tip N, blocând astfel neurotransmisia de la aferențele nociceptive primare și producând analgezie puternică.

Conotoxinele formează un grup de peptide neurotoxice izolate din toxina melcului marin *Conus magnus*. Conotoxinele sunt peptide cu 10-30 aminoacizi, cu una sau mai multe punți disulfidice și numărul și distribuția lor asigură specificitatea conotoxinelor. Conotoxinele au o varietate de mecanisme de acțiune. Majoritatea acestor peptide par să moduleze activitatea canalelor ionice.

Tipuri de conotoxine și activitate biologică

A fost determinată activitatea pentru 5 conotoxine: α , δ , κ , μ și ω ; fiecare acționând pe diferite ținte.

- α -conotoxina inhibă receptorii acetilcolinei pe nervi și mușchi
- δ -conotoxina inhibă canalele de sodiu dependente de voltaj (VDSC)
- μ -conotoxina inhibă canalele de sodiu dependente de voltaj în mușchi
- ω -conotoxina inhibă canalele de calciu tip N, dependente de voltaj (VDCC). Deoarece VDCC tip N sunt corelate în sistemul nervos cu sensibilitatea și durerea, ω -conotoxina are efect analgetic: efectul ω -conotoxinei MVII este de

100-1.000 de ori mai puternic ca al morfinei. Astfel versiunea sintetică a ω -conotoxinei MVII, *ziconotid (Prialt)*, și-a găsit aplicație ca analgetic.

Aranjamentul cisteinei este similar pentru familiile ω , δ și κ , deși conotoxinele ω sunt blocante pentru canalele de calciu, δ -conotoxinele pentru canalele de sodiu și κ -conotoxinele pentru canalele de potasiu.



Fig 1: Diagrama schematică a structurii tridimensionale a ω -conotoxinei MVIIA (ziconotid). Punți disulfidice în gri deschis.

Canalele de calciu dependente de voltaj (VDCC - voltage-dependent calcium channels) sunt un grup de canale ionice deschise de voltaj și care se găsesc în celulele excitabile (mușchi, neuroni, etc) care au permeabilitate pentru ionul de calciu. În timpul potențialului de repaus (fiziologic) VDCC sunt închise și sunt activate (deschise) în timpul potențialului membranar de acțiune (depolarizat) de unde epitetul de dependente de voltaj. Activarea VDCC particulare permite calciului să intre în celule, ceea ce, în funcție de tipul celulei, produce contracție musculară, excitația neuronilor, exprimarea în exces a unor gene sau eliberare de hormoni sau neuromediatorii.

VDCC sunt formate ca un complex de câteva subunități: α_1 , $\alpha_2\delta$, β_1-4 și γ . Subunitatea α_1 formează porul de conductanță, iar subunitățile asociate au câte va funcții, inclusiv modularea deschiderii canalului.

Subunitățile canalului Există câteva tipuri de canale de calciu deschise de voltaj înalt (HVGCC), similare dar nu identice structural cu celelalte tipuri. HVGCC includ canalele neuronale tip N, blocate de ω -conotoxina G VI A, canale tip R (rezistent la blocanți și toxine) implicate în procese cerebrale slab definite, canalele tip P/Q blocate de ω -agatoxină și canalele tip L sensibile la dihidropiridină, responsabile de cuplarea excitației cu contracția în mușchi (scheletici, netezi, miocard) și pentru secreția hormonală în celulele endocrine.

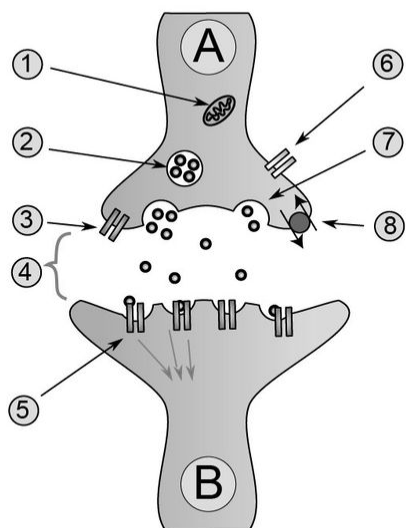
Subunitățile α_1 , subunitatea porului, formează porul selectiv pentru calciu, sensibil la voltaj și siturile care leagă toxinele/medicamentele.

Subunitatea $\alpha_2\delta$ subunitățile α_2 și δ sunt produse de aceeași genă și sunt legate prin punți disulfidice. α_2 este subunitatea extracelulară care interacționează în principal cu unitatea α_1 . Subunitatea δ ancorează proteina de membrana plasmatică. $\alpha_2\delta$ potențează nivelul exprimării subunității α_1 și produce creșterea amplitudinii curentului și hiperpolarizare. Subunitățile $\alpha_2\delta-1$ și $\alpha_2\delta-2$ sunt situsuri de legare pentru anticonvulsivantele gabapentin (Neurontin) și pregabalin (Lyrica), folosite pentru tratarea durerii neuropate.

Subunitatea β este o proteină intracelulară se leagă la subunitatea α_1 și reglează activitatea HVGCC. Subunitatea β este un modulator al proprietăților electrofiziologice ale canalului funcționând ca reglator al densității curentului prin controlarea cantității de subunități α_1 exprimate pe membrana celulară.

Subunitatea γ nu afectează traficul și nu este neapărat necesară pentru reglarea canalului.

Tip	Voltaj	Subunitate $\alpha 1$	Subunități asociate	Se găsesc frecvent în
Canale de calciu tip L ("Long-Lasting")	Activate de voltaj înalt (HVA - high voltage activated)	Ca _v 1.1 Ca _v 1.2 Ca _v 1.3 Ca _v 1.4	$\alpha 2\delta$, β , γ	Mușchi scheletic, osteoblaste, miocite ventriculare, dendritele neuronilor corticali
Canale de calciu tip P ("Purkinje")/Q	Activate de voltaj înalt (high voltage activated)	Ca _v 2.1	$\alpha 2\delta$, β , posibil γ	Neuronii Putkinje și cei granulari în cerebel
Canale de calciu tip N ("Neural")	Activate de voltaj înalt (high voltage activated)	Ca _v 2.2	$\alpha 2\delta/\beta 1_1$, $\beta 3$, $\beta 4$, posibil γ	În creier, toate zonele
Canale de calciu tip R ("Residual")	Activate de voltaj intermediar	Ca _v 2.3	$\alpha 2\delta$, β , posibil γ	Neuronii granulari din cerebel, alți neuroni
Canale de calciu tip T ("Transient")	Activate de voltaj scăzut	Ca _v 3.1 Ca _v 3.2 Ca _v 3.3		Neuroni, celule cu activitate de pacemaker, osteocite



Canalul de calciu tip N este dependent de voltaj, deci subunitatea $\alpha 1$ este cea care determină majoritatea proprietăților canalului.

Neuronul A (transmițător), neuronul B (primitor)

1. Mitocondrie
2. Veziculă sinaptică cu neuromediator
3. Autoreceptor
4. Sinapsă cu eliberare de mediator (serotonină)
5. Receptor postsinaptic activat de neuromediator (inducerea unui potențial postsinaptic)
6. Canal de calciu
7. Exocitoza veziculei
8. Neuromediator recaptat

Canalele de calciu tip N (N de la neuronal) se găsesc în principal pe terminațiile presinaptice și sunt implicate în eliberarea neuromediatorilor. Depolarizarea puternică printr-un potențial de acțiune, produce deschiderea acestor canale ceea ce permite influxul de calciu inițiind fuziunea veziculelor și eliberarea mediatorilor stocați în ele. Canalele tip N sunt blocate de ω -conotoxină și de analgezicul ziconotid.

Ziconotid este un analgetic non-opioid, non-NSAID, non-anestezic local, folosit pentru ameliorarea durerii cronice. Derivat din melcul conic *Conus magnus*, el este forma sintetică a peptidului de la melc ω -conotoxina M-VII-A, un blocant pentru canalele de calciu tip N. Prialt (flc. de 1 ml cu 100 μ g și de 5 ml cu 500 μ g ziconotid acetat) a fost aprobat pentru comercializare de către FDA în 2004 și în Europa în 2005.

Utilizare terapeutică Datorită efectelor adverse profunde sau lipsei de eficacitate când este administrat pe căi obișnuite (oral, i.v.) ziconotid trebuie administrat i.t. (direct în LCR). Această metodă de administrare este de departe

cea mai scumpă și invazivă și implică riscuri în plus datorită metodei. Ziconotid este considerat adecvat pentru tratarea durerii cronice severe la pacienții la care terapia i.t. este garantată și care sunt intoleranți sau refractari la alte tratamente cum ar fi analgezice sistemice, terapii adjuvante sau morfină i.t.

La adult și vârstnic doza inițială este de 2,4 μg/zi după care se titrează cu ≤ 2,4 μg/zi la 24-48 de ore sau mai mult până la maxim 21,8 μg/zi pentru durerea malignă și 24,5 μg/zi pentru durerea nonmalignă. Nu se recomandă sub 18 ani. Studiile la animal au arătat toxicitate reproductivă și nu se știe dacă ziconotid este excretat în lapte. Nu se folosește în timpul sarcinii sau lactației decât dacă există o necesitate clară.

Majoritatea pacienților obțin analgezie în câteva ore la dozele corecte. Totuși, efectul maxim poate fi întârziat cu 24 ore la unii. Deoarece analgezia și efectele adverse apar la aceleași doze, intervalul recomandat pentru creșterea dozelor este de 48 de ore sau mai mult. Dacă este necesar, doza poate fi scăzută cu orice valoare sau chiar stopată administrarea pentru tratarea reacțiilor adverse. Doza medie la care se obține un răspuns este de 6 μg/zi și aproximativ 75% din pacienții responsivi au nevoie de ≤ 9,6 μg/zi. Pentru a limita apariția efectelor adverse serioase se recomandă o doză maximă de 21,6 μg/zi, după o titrare lentă în 3-4 săptămâni. Nu există dovezi de toleranță dezvoltată la ziconotid, totuși, din cauza numărului mic de pacienți, nu poate fi exclusă.

Avantajele rezidă din aparenta lipsă de toleranță și/sau semne de dependență, chiar în cazul tratamentelor prelungite sau cu doze mari, și eficiența în cazurile la care alte terapii au rămas ineficiente. Dozele infime și metabolizarea de către peptidaze ubicuitare fac ca eliminarea să nu depindă de funcția renală sau hepatică.

Cele mai obișnuite **efecte adverse** raportate la administrările de durată au fost amețeli (42%), greață (30%), nistagmus (23%), confuzie (25%), mers anormal (16%), afectarea memoriei (13%), vedere încețoșată (14%), cefalee (12%), astenie (13%), vomă (11%) și somnolență (10%). Majoritatea efectelor adverse sunt moderate și rezolvate în timp. Cele mai severe, dar rare, efecte adverse sunt halucinațiile, tendința la suicid, depresia, meningita, convulsiile nou apărute sau agravate. Astfel ziconotid este contraindicat la cei cu istoric de psihoză, schizofrenie, depresie sau tulburări bipolare.

Efectele produse de doze mari se datorează acțiunii farmacologice exagerate, nu toxicității asupra SNC. În caz de supradozare s-au observat: ataxie, nistagmus, amețeli, spasme musculare, confuzie, sedare, hipotensiune, afazie, greață, vomă. Nu s-a observat depresie respiratorie. Majoritatea pacienților au recuperat după 24 de ore de întrerupere a terapiei cu ziconotid.

Adăugarea de ziconotid i.t. la doze stabilite de morfină i.t. este posibilă dar necesită atenție specială deoarece s-au observat efecte adverse neuropsihice, unele serioase (confuzie, reacții paranoide, halucinații). Voma și anorexia și edemele periferice au fost observate când s-a adăugat ziconotid la morfina i.t. Adăugarea morfinei la dozele stabilite de ziconotid este mai bine tolerată (s-a raportat prurit).

Reamintim membrilor asociației că plata cotizației pe anul 2008 se face prin depunerea în contul RO21RNCB5030000020880001/ROL BCR sector 3 București, a unei sume de 300.000 ROL/30 RON. Cod Fiscal 5466568. 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.

Membrii asociației sunt rugați să verifice pe site-ul ARSD www.arsd.ro dacă figurează în baza de date a asociației.

ADRESA PENTRU INFORMAȚII - CORESPONDENȚĂ:

ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII
Spitalul Universitar de Urgență București
(Clinica ATI, Dr. Virgil Dincă)
Splaiul Independenței 169, Sector 5
București
E-mail: arsd_rasp@yahoo.com
www.arsd.ro
Telefon: 318.05.22 int.150, 215 Fax: 318.05.06
Cont bancar B.C.R. Sector 3, București
Cod IBAN RO21RNCB5030000020880001 Cod Fiscal 5466568

ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU STUDIUL DURERII (ARSD)

ADEZIUNE

Numele Prenumele Data nașterii

Loc de muncă Secția

Specialitatea Funcția

Grad profesional.....

Activitate științifică

Activitatea privată

Cod numeric personal..... Cod parafa.....

Adresa/cod loc de muncă.....

..... Tel.....

Adresa/cod domiciliu.....

..... Tel.....

Data Semnătura

