

12.1.2.3. Substanțe care reduc procesul inflamator cerebral

Antiinflamatoarele nesteroidiene influențează răspunsul inflamator prin inhibarea COX-1 și COX-2 și prin activarea factorului de transcripție nucleară a proliferatorului peroxizomului gama (PPAR γ). În plus, oxidarea mediată de către COX este implicată în activitatea neurotransmisiei glutamat-ergice. În acest fel, AINS pot proteja neuronii în mod direct, prin reducerea răspunsului celular la acțiunea glutamatului.

Studiile întreprinse nu au reușit încă să demonstreze un beneficiu cert al utilizării AINS pentru tratamentul bolii Alzheimer ușoară sau moderată. Reacțiile adverse ale AINS, în special hemoragiile gastro-intestinale, limitează folosirea unor doze ridicate, necesare pentru obținerea unor rezultate pozitive.

12.1.2.4. Substanțe care încetinesc evoluția bolii

Reprezentanți: selegilina, nimodipina, α -tocoferol, piracetam și analogi, simvastatina și analogi, ginkgo biloba.

Majoritatea nu au dovedit eficacitate semnificativă.

SELEGILINA

Este un antiparkinsonian inhibitor selectiv al MAO-B și determină creșterea nivelului de catecolamine în creier. Are și proprietăți antioxidante.

Rezultatele studiilor cu selegilină pentru boala Alzheimer s-au dovedit nesatisfăcătoare, fără un beneficiu clinic demn de luat în considerare.

NIMODIPINA

Este un blocant al canalelor de calciu de la nivel central, cu scăderea influxului acestor ioni în celule. Ionii calciu au un rol important în reglarea funcțiilor cerebrale. Influxul acestor ioni determină excitarea neuronilor. Schimbările provocate de vârstă în homeostazia calciului au posibile repercursiuni la nivelul funcțiilor corticale.

Eficacitatea nimodipinei în demențele de diverse cauze este controversată. Se pare că aduce unele beneficii, care împreună cu reacțiile adverse reduse, determină utilizarea nimodipinei pentru întârzierea apariției manifestărilor bolii Alzheimer.

α -TOCOFEROL (VITAMINA E)

Este o vitamină cu rol antioxidant, cu îndepărtarea din organism a radicalilor liberi.

Teoria implicării radicalilor liberi în patogeneza bolii Alzheimer a dus la folosirea α -tocoferolului pentru tratamentul acestei boli. Rezultatele au fost satisfăcătoare.

PIRACETAM ȘI ANALOGI

Reprezentanți: piracetam, pramiracetam

Sunt medicamente neurotonice care pot crește capacitatea de memorie și alte funcții intelectuale, prin mecanisme parțial elucidate.

La doze mici și medii, produc o creștere a proceselor cognitive, probabil prin creșterea utilizării glucozei și a oxigenului la nivel cerebral. Inhibă neuropeptidazele cerebrale, cu ridicarea nivelurilor de peptide ce intervin în memoria de lungă durată.

La doze mari, piracetamul are și efecte la nivel sanguin: activitate antiagregantă plachetară și efecte reologice, cu proprietăți antitrombotice. Microcirculația centrală și periferică este, de

asemenea, crescută prin mărirea deformabilității eritrocitelor și prin reducerea aderenței eritrocitelor distruse față de celulele endoteliale.

Folosirea piracetamului în tratamentul diverselor forme de demență rămâne controversată, însă efectele menționate fac utilă administrarea pentru ameliorarea tulburărilor cognitive.

GINKGO BILOBA

Fdin.: Are proprietăți antioxidante, neurotonice și antiinflamatoare (a se vedea la Secțiunile I: Neurotonice și V: Vasodilatatoare).

A fost folosit în diverse studii clinice, obținându-se beneficii reduse asupra funcțiilor cognitive.

Fter.: Poate fi indicat pentru corectarea tulburărilor de memorie și atenție la subiectul vârstnic.

Fgraf.: p.o. 40 mg x 3/zi, la mese, timp de minimum 9 luni (timpul efectului optim).

SIMVASTATINA ȘI ANALOGI

Utilizarea hipocolesterolemiantelor moderne, inhibitoare ale HMG-CoA reductazei, reprezintă o prioritate pentru cercetătorii maladiei Alzheimer. Folosirea substanțelor care reduc nivelul plasmatic de colesterol ar putea reprezenta un pas foarte important în prevenirea apariției bolii Alzheimer, deoarece se pare că există o legătură între aportul excesiv de colesterol și formarea β -amiloidului cerebral, factor important în patogeneza bolii.

12.1.2.5. Substanțe care corectează manifestările comportamentale ale bolii Alzheimer

Boala Alzheimer este însoțită, de cele mai multe ori, de manifestări comportamentale precum depresii, psihoze sau tulburări de somn. Acestea trebuie corectate prin administrarea medicamentelor optime din punct de vedere al raportului beneficiu-risc.

Depresia majoră se întâlnește la 5-8% dintre bolnavii cu demență Alzheimer. Medicamentele antidepresive au eficacitate similară, alegerea unuia sau altuia făcându-se pe baza efectelor lor adverse, în corelație cu particularitățile fizio-patologice ale bolnavului.

Antidepresivele triciclice, cu componentă psihomotorie sedativă, de tipul amitriptilinei, prezintă activitate anticolinergică, putând cauza confuzie sau hipotensiune ortostatică. Reprezintă o CI.

Inhibitoarele selective ale recaptării serotoninei, de tipul fluoxetinei, sunt mai bine tolerate, însă pot induce insomnie, greață, anorexie sau tulburări sexuale la 5% dintre pacienți.

Antidepresivul modern moclobemid, inhibitor selectiv al monoaminoxidazei A, este eficient, cu un risc redus de reacții adverse (greață, amețelă).

Delirul și manifestările psihotice se intensifică cu evoluția bolii Alzheimer și, odată apărute, rămân permanente la 20% dintre pacienți. Haloperidolul este medicamentul de elecție în acest caz, producând înlăturarea sau diminuarea simptomelor. Efectele adverse de tipul tulburărilor extrapiramidale parkinsoniene și diskineziei tardive, limitează folosirea dozelor mari de haloperidol.

Risperidona, neuroleptic modern, antagonist al receptorilor 5-HT_{2A}/D₂ într-un raport 25/1, este la fel de eficient ca și haloperidolul sau tioridazina, cu avantajul absenței efectelor adverse neurologice ale acestora. Dezavantajul principal îl reprezintă prețul de cost ridicat.

Tulburările somnului apar pe măsură ce boala avansează și sunt însoțite de delir ce apare în timpul nopții și dispare în timpul zilei. Tratamentul este variat, cu neuroleptice, tranchilizante sau sedative.

12.2. BOALA HUNTINGTON (COREA HUNTINGTON)

12.2.1. Baze fiziopatologice

12.2.1.1. Semne și simptome

Boala Huntington este o maladie neurodegenerativă caracterizată printr-o instalare gradată a incoordonării motorii și a declinului cognitiv.

Simptomele apar treptat și constau în:

- Tulburări motorii:
 - *mişcări coreiforme (aproximativ 90% dintre pacienți) – definitorii pentru corea Huntington;*
 - rigiditate musculară;
 - afectarea motilității voluntare (akinezie, hipokinezie);
 - dizartrie, disfagie;
 - mișcări anormale ale globilor oculari;
 - convulsii;
- Tulburări cognitive:
 - demența;
 - micșorarea coeficientului de inteligență;
 - scăderea abilității de a executa sarcini motorii;
 - putere de concentrare redusă;
- Tulburări psihiatrice:
 - alterarea personalității (iritabilitate, apatie, labilitate emoțională, manifestări impulsive, agresivitate);
 - tulburări ale dispoziției (depresie, creșterea riscului suicid);
 - manifestări psihotice (schizofrenie);
- Tulburări generale:
 - pierdere severă în greutate.

Cauza principală a bolii o reprezintă distrugerea treptată a neuronilor din ganglionii bazali, de la nivelul nucleilor caudat și putamen.

12.2.1.2. Baze neurochimice

Din punct de vedere neurochimic, s-a constatat existența unei hiperactivități dopaminergice în fasciculele nigro-striate, fie datorită creșterii sensibilității receptorilor dopaminergici postsinaptici, fie datorită unui deficit de neuromediatori (GABA și ACh) care, în mod fiziologic, sunt inhibitori ai transmisiei dopaminergice.

Concentrațiile GABA și ale enzimei glutamat-decarboxilaza, implicată în biosinteza acestuia, sunt foarte scăzute la nivelul ganglionilor bazali.

De asemenea, este redusă concentrația enzimei colin acetiltransferază, responsabilă de biosinteza neuromediatorului ACh.

Din punct de vedere genetic, boala Huntington are transmisie genetică autosomică dominantă. Statisticile arată că vârsta medie a debutului este de 35-45 ani (cu o variație de la 2 la 85 ani) (Standaert D.G., Young A.B., 2001).

Studiile genetice au identificat următoarea particularitate genetică a indivizilor atinși de boala Huntington: extinderea repetiției unui trinucleotid polimorfic (CAG), la nivelul unei regiuni din vecinătatea telomerului cromozomului 4. Gradul de repetiție la pacienții atinși de boala Huntington este ridicat (38-100), comparativ cu cel redus întâlnit la un individ normal (9-34) (Huntington's Disease Collaborative Research Group, Cell, 1993). Proteina codată de această genă mutantă a fost denumită proteina huntington.

12.2.2. Baze farmacologice

În prezent, nu se cunoaște tratamentul care să oprească evoluția bolii.

Farmacoterapia în boala Huntington are următoarele obiective fiziopatologice primare:

- reducerea hiperactivității dopaminergice (cu neuroleptice);
- creșterea nivelurilor de ACh și funcției colinergice deficitare (cu anticolinesterazice);
- stimulare GABAergică la nivelul heterosinapselor GABA-glutamatergice (cu agoniști GABA-B, de tip baclofen).

Se practică tratamentul simptomatic, pentru a ameliora o parte dintre tulburările manifeste (tabelul I.13.)

TABELUL I.13.

Tratamentul simptomatic al bolii Huntington (după van Vugt JPP, Roos RAC – CNS Drugs 1999, modificat)

<i>Simptom</i>	<i>Medicament</i>	<i>Observații</i>
Mișcări coreiforme	Neuroleptice <ul style="list-style-type: none"> • Tiaprid • Pimozid • Haloperidol • Rezerpina • Fenotiazine 	Eficacitate bună, cu puține reacții adverse Eficacitate moderată, cu puține reacții adverse Eficacitate moderată, cu reacții adverse moderate (sedare) Eficace, dar cu reacții adverse frecvente (depresie) Eficacitate moderată, cu efecte adverse considerabile (anticolinergice)
Hipokinezie-rigiditate	Antiparkinsoniene <ul style="list-style-type: none"> • dopaminergice 	Efectele adverse includ inducerea sau agravarea mișcărilor coreiforme și tulburări comportamentale (agresivitate, manifestări psihotice)
Crize convulsive	Anticonvulsivante <ul style="list-style-type: none"> • Clonazepam • Acid valproic 	-
Depresie	Antidepresive <ul style="list-style-type: none"> • Triciclice • Inhibitoarele selective ale recaptării 5-HT • IMAO 	Sunt preferate substanțele cu efecte anticolinergice reduse (ex: desipramina). Efect advers anorexigen, cu accelerarea scăderii în greutate. Reacții adverse frecvente, cu intensificarea mișcărilor coreiforme prin creșterea nivelului cerebral de dopamină.
Anxietate	Anxiolitice <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine Timoleptice sedative-anxiolitice <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina 	Eficace în stările depresive anxioase
Iritabilitate, agresivitate	Tranchilizante <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine Neuroleptice <ul style="list-style-type: none"> • Propranolol, pindolol Beta-adrenolitice	- Mai ales cele sedative În unele cazuri, s-a constatat agravarea paradoxală a agresivității
Manifestări psihotice	Neuroleptice tipice Neuroleptice atipice <ul style="list-style-type: none"> • Clozapina 	Preparatele depôt pot fi utile la pacienții care nu cooperează. Utilă pentru tratamentul psihozelor rezistente și pentru pacienții cu hipokinezie severă.

12.3. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

12.3.1. Baze fiziopatologice

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este o boală neurodegenerativă manifestată printr-o slăbiciune și atrofie musculară rapid progresivă, fasciculații, stări spastice, dizartrie, disfagie și insuficiență respiratorie. Boala se îndreaptă rapid spre exitus, în cel mult doi-trei ani de la debut, din cauza insuficienței respiratorii și a pneumoniei.

Cauza se pare că este distrucția motoneuronilor spinali, bulbari și corticali (motoneuronii piramidali ai stratului V din cortexul motor). Aceasta antrenează o denervare și o atrofie secundară a mușchilor corespunzători.

Din punct de vedere neurochimic, teoria excitotoxicității implică glutamatul în moartea neuronală din SLA. Acidul glutamic este neuromediatorul excitator principal din SNC.

Din punct de vedere genetic, în SLA familială a fost evidențiată o mutație în gena enzimei Cu/Zn SOD (superoxid dismutaza). (Rosen D.R. și colab., 1993).

12.3.2. Baze farmacologice

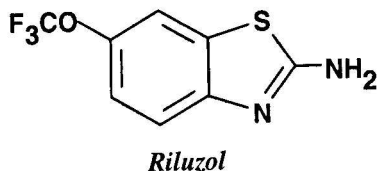


Fig. I.41. Structura chimică a medicamentului riluzol, activ în scleroza laterală amiotrofică

Nu există în prezent un tratament eficient pentru SLA. *Spasticitatea* reprezintă simptomul-țintă pentru terapia SLA, deoarece ea antrenează frecvent durerea și diminuează mobilitatea deja redusă prin slăbiciunea musculară.

În urma studiilor efectuate, au fost selectate o serie de substanțe care pot aduce beneficii celor afectați de această boală, intervenind prin temperarea funcției glutamatergice la nivelul:

- sinapsei glutamat-ergice (riluzol);
- heterosinapselor GABA-glutamatergice (baclofen);
- alte niveluri.

RILUZOL

Fcin.: Are o absorbție bună după administrarea p.o. Se leagă în procent mare de proteinele plasmatiche. Este biotransformat hepatic în procent mare. T_{1/2} este de aproximativ 12 ore.

Fdin.:

- Acționează presinaptic și postsinaptic la nivelul transmisiei glutamat-ergice centrale. Inhibă eliberarea de glutamat, blochează receptorii NMDA postsinaptici, cu inhibarea activității canalelor ionice de sodiu voltaj-dependente.
- Deschide canalele de K⁺ de tip 4TM/2P, subtipurile TREK-2 și TRAAK (Alexander S.P.H. și colab., 2001)

Ftoxic.: Crește transaminazele serice, provoacă neutropenie (se întrerupe administrarea).

Fepid.: C.I.: patologie hepatică, transaminaze crescute (mai mult de 3 ori valorile normale), sarcină, alăptare.

Fter.: Întârzie recurgerea la ventilația mecanică și prelungeste durata de viață. În cadrul unui studiu clinic mai larg (aproximativ 1000 de pacienți cu SLA), s-a constatat că riluzolul a prelungit durata de supraviețuire cu aproximativ 60 de zile (Miller R.G. & col., 2003).

Fgraf.: 50 mg x 2/zi, la distanță de mese.

Atenție! Tratament numai sub supraveghere specializată.

BACLOFEN

Fdin.: Este un agonist GABA-B în heterosinapsele GABA-glutamatergice (a se vedea la cap. Miorelaxante, fig. I. 35.).

Fgraf.: Se administrează intratecal, cu mare prudență pentru a evita deprimarea SNC.

Dozele inițiale 5-10 mg/zi, pot crește până la 200 mg/zi.

TIZANIDINA

Fdin.: Acționează agonist pe receptorii α_2 -adrenergici de la nivel central.

Scade spasmele musculare prin creșterea inhibiției presinaptice a neuronilor motori (a se vedea la cap. Miorelaxante).

Fgraf.: În stări spastice de origine neurologică, inițial 2 mg x 3/zi, crescând săptămânal, cu câte 2-4 mg /zi, până la doza optimă de 12-24 mg/zi, în 3 prize. Doza maximă este de 36 mg/zi.

CLONAZEPAM

Poate fi eficient ca miorelaxant, însă este folosit cu prudență pentru că poate contribui la creșterea deprimării respiratorii din scleroza laterală amiotrofică.

Alte încercări farmacoterapeutice, dar care necesită studii suplimentare:

- administrarea subcutanată a factorului de creștere recombinant uman „insulin-like” I; rhIGF-1 este bine tolerat de către pacienți, însă nu i s-a descoperit încă o eficacitate certă;
- vaccinarea în scop terapeutic cu glatiramer acetat (Cop-1); acest vaccin protejează neuronii motori împotriva condițiilor degenerative acute și cronice. Se pare că are loc mărirea răspunsului imun local, care combate activitatea auto-distructivă a compușilor ce produc moartea neuronilor motori.

13. FARMACOTERAPIA DURERII

13.1. BAZE ANATOMO-FIZIOPATOLOGICE

13.1.1. Căile sensibilității dureroase

13.1.1.1. Căile aferente și ascendente

a) *Receptorii (nociceptori):* arborizațiile terminale ale fibrelor senzitive (aferente), situate în toate țesuturile și organele.

Sunt:

- mecanoceptori, pentru stimuli fizici (presiune);
- chemoceptori, pentru mediatorii chimici periferici ai durerii (histamina, serotonina, bradichinina, PGE1, substanța P).

b) *Căile aferente și ascendente:*

- căile aferente sunt fibre senzitive nociceptive, somatice (fibre slab mielinizate A-delta și vegetative (fibre nemielinizate C), incluse în nervii spinali și cranieni; nervii spinali intră în măduva spinării prin rădăcinile lor posterioare; corpii neuronali ai

protoneuronilor căilor sensitive se află în ganglionii spinali, situați pe traseul acestor rădăcini posterioare;

- căile ascendente ale sensibilității dureroase formează fasciculul spino-talamic antero-lateral; deutoneuronii sunt situați în coarnele posterioare (cei somatici) și laterale (cei vegetativi); al treilea neuron se află în talamus;

c) Centrii de integrare și percepere a durerii:

- substanța reticulată;
- centrii talamici (percepere inconștientă, nelocalizată, însoțită de alertă generală a organismului, cu hiperreflectivitate și reacții vegetative);
- sistemul limbic (coordonează componenta afectivă)
- centrii corticali se află în zona somestezică, situată în lobii parietali (percepere conștientă, localizată, cu înțelegerea atitudinii de apărare, însoțită de reacție afectivă particulară).

Releul medular de procesare a informației dureroase

La nivelul coarnelor medulare posterioare se realizează o modulare a transmiterii ascendente a stimulilor dureroși.

Cornul posterior medular este împărțit în 6 zone (lamine), corespunzătoare stratificării neuronilor. Laminele I, II și V au rol important în nocicepție. În lamina V converg fibrele aferente somatice și viscerale. Lamina I primește exclusiv fibrele aferente nociceptive A-delta și C. Lamina I are conexiuni cu neuronii din substanța gelatinoasă Rolando.

În cornul posterior medular se află și neuroni intercalari (interneuronii) cu rol excitator nociceptor sau cu rol inhibitor.

La nivelul coarnelor posterioare medulare se realizează modularea transmiterii ascendente a stimulilor dureroși, *prin intermediul heterosinapselor presinaptice*.

Căile aferente și ascendente ale sensibilității dureroase conțin relee anato-mo-fiziologice de procesare a informației nociceptive aferente, relee interconectate ascendent.

Releul din cornul posterior al măduvei spinării funcționează pe principiul modulării și inhibiției presinaptice, realizate de neuromediatorii opioizi eliberați de neuronii opioidergici din substanța gelatinoasă sau lamina II, la nivel de heterosinapse presinaptice realizate între neuroni opioidergici și neuroni stimulatori (glutamatergici, P-ergici), inhibând astfel eliberarea neuromediatorilor excitatori (acid glutamic, substanța P).

Lamina II a substanței cenușii din cornul posterior medular conține în cea mai mare parte interneuronii Golgi II, dintre care o parte (25%) sunt neuroni modulatori și inhibitori (opioidergici, glicinergerici și GABA-ergici), ce realizează heterosinapse la nivelul presinapselor excitatoare (P-ergice și glutamatergice).

La nivelul releelor medulare se realizează analgezia de tip spinal. Ea poate fi declanșată de stimuli nociceptivi periferici (pe căile aferente A-delta și C) sau excitare centrală (de la nivelul scoarței parietale sau frontale, sistemului limbic, nucleului periventricular al hipotalamusului, substanței cenușii periapeductale și nucleilor rafeului din substanța reticulată bulbară).

Informația prelucrată la nivelul releului medular va fi transmisă ascendent pe căile spinotalamice laterale.

Teoria „controlului de poartă” (gate control)

Teoria „controlului de poartă” (Wall și Melzack) atribuie interneuronilor medulari din substanța gelatinoasă Rolando funcția de „poartă de control” a durerii, prin modulare (în sens amplificator sau inhibitor), înainte de transmiterea prin fasciculul ascendent spinotalamic lateral.

Efectul „controlului de poartă” asupra impulsurilor dureroase, aduse de către fibrele aferente A-delta și C, la nivelul neuronilor nociceptivi specifici din stratul 5 Rexed al cornului

posterior medular, este inhibitor, bazat pe mecanismul de inhibiție presinaptică realizată de neuromediatorii opioizi la nivelul *heterosinapselor presinaptice*. Efectul poate fi amplificat de impulsurile aduse prin fibrele groase și redus de cele aduse prin fibrele subțiri.

13.1.1.2. Căile descendente de control al durerii

Căile descendente de control al durerii reprezintă căi de inhibiție și modulare a durerii, adevărate căi ale analgeziei fiziologice. Aceste căi descendente de suprimare a durerii exercită control inhibitor asupra neuronilor din coarnele medulare posterioare. Originea lor se află în scoarța cerebrală sau/și la nivel subcortical, diencefalic și al trunchiului cerebral.

Ele modulează descărcările neuronilor nociceptivi de pe traseul căilor ascendente ale sensibilității dureroase, prin *bucle complexe corticosubcorticospinale de retrocontrol*. Bucla spino-bulbo-spinală are rol major în controlul nocicepției.

Căile descendente principale constituie:

- sistemul cortico-spinal (principala cale descendentă) și cortico-bulbar;
- tractul hipotalamo-spinal.

Tractul cortico-spinal se conectează pe interneuronii G opioidergici ai laminelor I și V din substanța cenușie a cornului posterior medular, activând astfel sistemul analgezic opioid medular. Este mediat adrenergic și serotoninergic.

Tractul hipotalamo-spinal modulează direct releul medular de algie-analgezie, în sensul instalării analgeziei medulare.

Substanța cenușie periventriculară a hipotalamusului comunică direct cu substanța periapeductală a mezencefalului, printr-un tract encefalinergic. Substanța cenușie periapeductală mezencefalică conectează stimulator neuronii excitatori ai nucleului rafeului din bulb.

Căile descendente de control al durerii cuprind transmisii sinaptice monoaminergice: noradrenergice și serotoninergice.

Căile descendente noradrenergice au ca neuromediator noradrenalina (NA). Activarea lor induce analgezie spinală. Originea căilor se află în pericarionii din nucleii trunchiului cerebral, predominant din substanța reticulată (zona A5) și locus ceruleus (zona A6). Stimularea acestor zone declanșează eliberarea NA la capătul căii descendente noradrenergice bulbo-spinală. Receptorii spinali alfa-2 presinaptici, stimulați de către excesul de NA, intervin prin declanșarea recaptării NA din fantele sinaptice, inducând sedare, analgezie și hTA. Analgezia este mediată de subtipul receptor presinaptic alfa-2A.

Clonidina, medicament agonist al receptorilor adrenergici presinaptici alfa-2, introdus în terapeutică ca antihipertensiv simpatolitic, este actualmente utilizată și ca analgezic, în injectare rahidiană.

Căile descendente serotoninergice au ca neuromediator serotonina (5-HT). Căile serotoninergice, cu origine în neuronii serotoninergici din nucleul raphe magnus bulbar, se termină pe neuronii encefalinergici ai laminelor II și III din substanța cenușie a cornului dorsal medular, activând astfel sistemul analgezic opioid medular.

13.1.2. Biochimia durerii (Neurochimia durerii)

Mediatorii durerii sunt:

- Periferici, la nivelul nociceptorilor, *mediatori algogeni*: histamina (H), serotonina (5-HT), bradikina (BK), prostaglandina E₁ (PGE₁), neurokinine A și B, substanța P;

- Centrali:

- *neurotransmițători excitatori, stimulanți (algici)*

- ATP;
- peptide: substanța P, neurokinine (NK1), CGRP (calcitonin gene related peptide);
- aminoacizi (glutamat, aspartat);
- oxid de azot.

- *neurotransmițători inhibitori, modulatori (antalgici)*

- peptide opioide endogene (enkefaline, dinorfine, endorfine);
- somatostatina;
- aminoacizi (glicina, GABA);
- monoamine (NA, 5-HT, DA).

Interneuronii (neuronii intercalari) talamici au ca neuromediator GABA.

Substanța P este eliberată exclusiv printr-o stimulare prelungită (secunde –minute). Glutamatul și aspartatul sunt eliberați atât de către stimulii de foarte scurtă durată, cât și de cei persistenți.

(A se vedea neuromodulatorii specifici antalgici opioidergici, la cap. Analgezice morfino-mimetice; punctul 14.1.1.)

13.1.3. Genetica durerii

A fost descoperit un mecanism genetic implicat în modularea durerii, prin intermediul proteinei numită DREAM.

DREAM (Downstream Regulatory Element Antagonistic Modulator = Modulator antagonist al elementului reglator situat în aval de genă) a fost numită proteina-calcium sensibilă ce induce deprimarea aparatului genetic pregătit să citească codul ADN pentru neuromediatorul opioid dinorfina. În consecință, DREAM este responsabilă de scăderea biosintezei de dinorfina, eliberată în durere și stres (Penninger J.M., 2002).

Cercetările au fost efectuate pe șoareci „knock-out” (lipsiți de gena DREAM), care au prezentat o creștere a biosintezei de dinorfina la nivel medular și corespunzător, o sensibilitate scăzută la toate tipurile de durere (acută, neuropată și inflamatorie), fără risc de dependență.

13.1.4. Durerea

Definiție:

Durerea (lat. *dolor*) sau algia (grec. *algeo*) este „o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială sau de o descriere cu termeni ce se referă la o asemenea leziune” [definiție acceptată în 1994, de Comitetul de Taxonomie al IASP – International Ass. for the Study of Pain; cit. Sandu L., 1996].

Componentele durerii:

- perceperea durerii (fenomen neurologic);
- reacția la durere (fenomen psihic, vegetativ, somatic).

Pragurile durerii:

- pragul percepției durerii = cea mai mică intensitate a unui stimul, recunoscută ca durere;
- pragul reacției la durere = intensitatea senzației dureroase, ce antrenează reacții psihice (anxietate, agitație), vegetative (tulburări de puls, TA, transpirație), somatice (contractia unor mușchi faciali, pleoape, etc).

Variabilitatea interindividuală este:

- relativ redusă, pentru pragul percepției durerii;
- mare, pentru pragul reacției la durere.

Factorii ce influențează pragurile durerii sunt numeroși (zgomot, presiune, etc.).

Cauzele durerii:

- traumatisme,
- presiune sau tracțiune excesivă, asupra nociceptorilor (în contracturi musculare, vasoconstricție, distensii ale viscerelor cavitare, tumori);
- temperaturi extreme (sub -15° C; peste +50°C);
- hipoxie și anoxie, cu acumulare de metaboliți iritanți (în stări de ischemie prin vasoconstricție prelungită, tromboză, embolie);
- substanțe chimice iritante, exogene sau endogene (în inflamații: pH acid, etc.).

Tipuri de durere:

- Funcție de locul leziunii dureroase și durerii primare:
 - somatică (la nivelul aparatului locomotor);
 - viscerală (la nivelul unui organ intern);
 - centrală (leziuni medulare sau cerebrale);
 - psihică (cauze psihogene).
- Funcție de evoluție:
 - *acută* (= simptom în cadrul unei boli, ce dispare după vindecarea bolii, nu lasă sechele fizice sau psihice și răspunde la o terapie antalgică uzuală);
 - *cronică* (= boală în sine, ce persistă 1-6 luni, în funcție de timpul de vindecare a leziunii dureroase și este rezistentă la terapia antalgică obișnuită)

(Fordyce E. E., 1984)

Durerea cronică poate continua după vindecarea leziunii dureroase primare, prin migrarea durerii din periferie, central, rămânând astfel „în capul pacientului”, acest fenomen căpătând denumirea de „*somatizarea durerii*”.

Durerea cronică este însoțită de:

- insomnie;
- reacții senzitivo-senzoriale și somato-vegetative exagerate, acestea creând un cerc vicios de întreținere a durerii cronicizate;
- stare depresivă care poate fi mascată (în cca. 50% din cazuri);
- pragurile durerii scăzute;
- niveluri scăzute de neuromediatorii antalgici (endorfine, NA, 5-HT, DA).

Importanța durerii:

Durerea acută = sistem de alarmă important pentru protecția organismului (îndepărtarea agentului nociv; stabilirea diagnosticului);

Sunt nocive:

- *durerea acută foarte intensă*, ce declanșază starea de șoc (= reacție de apărare, manifestată prin eliberarea masivă de opioizi endogeni);
- *durerea acută prelungită*, ce antrenează tulburări funcționale (atrofii musculare, tulburări articulare și nervoase);
- *durerea cronică*, ce antrenează diverse tulburări psihice (insomnie, depresie, etc.).

13.2. BAZE FARMACOLOGICE

13.2.1. Farmacodinamie

Pentru combaterea durerii, pot fi utilizate medicamente ce acționează la diferite niveluri ale căilor și percepției durerii:

- a) împiedicarea formării influxului nervos, în terminațiile senzitive:
 - anestezice locale, miorelaxante, antispastice, vasodilatatoare sau vasoconstrictoare, anti-anginoase, antiinflamatoare;

- b) împiedicarea transmiterii influxului nervos, prin fibrele senzitive: anestezice locale;
- c) împiedicarea percepției durerii, la nivelul centrilor de integrare:
 - neselectivă: anestezice generale;
 - selectivă:

- influențarea percepției: *analgezice-antipiretice*;
- influențarea percepției și reacției la durere: *analgezice morfinomimetice*.

Pentru combaterea durerii mai pot fi utilizate și medicamente ce acționează la nivelul căilor descendente inhibitoare ale durerii:

- *analgezice cu mecanism complex (mixt) opioid și monoaminergic* (ex. tramadol);
- antalgice nespecifice: antidepressive prin mecanism inhibitor al recaptării NA și/sau 5-HT, tipice (aminele triciclice)

Medicamentele antalgice nespecifice au fost denumite:

- *coanalgezice* (medicamente care asociate cu analgezicele determină o potențare a analgeziei);
- *paraanalgezice* (medicamente care, pe lângă efectul farmacoterapeutic de bază, au și un efect antalgic nespecific).

13.2.2 Farmacoterapie

Farmacoterapia durerii se stabilește în funcție de tipul de durere și pacient:

- *Durerile acute*: analgezice (în conformitate cu "scara analgezică") plus adjuvanți (antiinflamatoare, antispastice, tranchilizante), respectiv durerile acute
 - slabe sau moderate: treapta 1-a (analgezice neopioide + adjuvant);
 - persistente, crescânde: treapta a 2-a (opioide slabe tip codeină + neopioide + adjuvant);
 - foarte intense: treapta a 3-a (opioide forte + sau - adjuvant).
- *Durerile postoperatorii*: profilaxie cu analgezice, funcție de intensitate:
 - opioide, inj., rectal, per os (24 -48 h);
 - neopioide, inj., rectal, per os (cât este nevoie).
- *Durerile în neoplasm*: analgezice corespunzător cu „scara analgezică”, respectiv
 - treapta I, analgezice neopioide (acid acetilsalicilic, paracetamol, ibuprofen);
 - treapta a II-a, opioide slabe sau medii (codeină, dextropropoxifen, tramadol);
 - treapta a III-a, opioide puternice (morfină, metadonă, petidină, buprenorfină).

În durerea neoplazică ce nu cedează la morfinomimetice este indicată clonidina, în administrare epidurală.

- *Durerile cronice*: medicație fizio-patogenică, funcție de mecanismul producerii (antiinflamatoare, antispastice, antianginoase).
 - *Nevralgiile*: analgezice sau medicație fizio-patogenică;
- Nevralgia de trigemen: carbamazepină.

➤ *Migrena*:

- Tratamentul crizei:
 - analgezice: aspirină + metoclopramid; paracetamol;
 - medicație fiziopatogenică.
- Profilaxia: medicație fiziopatogenică.

(A se vedea: Medicația migrenei, la capitolul 16).

Analgezia preemptivă reprezintă tratamentul durerii acute postoperatorii, anticipat preoperator, în scopul reducerii duratei durerii și intensității durerii postoperatorii și prevenirii durerii cronice.

Mecanismul: analgezia inițiată, înaintea aplicării stimulului nociceptiv previne declanșarea hiperexcitabilității medulare și hiperalgiei induse de sistemul glutamat/NMDA-NO, intervenind mai eficient, comparativ cu analgezia inițiată postoperator, după ce hiperalgezia s-a instalat.

14. ANALGEZICE MORFINOMIMETICE (Analgezice opioide, opiacee, euforizante)

14.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

14.1.1. Baze fiziopatologice

În transmiterea și perceperea impulsurilor nociceptive, în algie și analgezie, sunt implicate două mari categorii de sisteme:

- *sistemul opioid endogen* (antalgic), în corelație cu *sistemul substanței P* (algic) și peptidele antiopioide;
- *sistemul monoaminergic spinal* (adrenergic și serotoninergic).

14.1.1.1. Sistemul opioid endogen

Neurotransmisia opioidă este o transmisie modulatoră și realizează heterotransmisii presinaptice modulatoră cu transmisii activatoare (P-ergică, adrenergică, dopaminergică, serotoninergică glutamatergică, etc.).

Funcții fiziologice:

- antinocicepție - analgezie, fizică și psihică; ridică pragul percepției durerii și pragul reacției la durere;
- euforie (senzație de bine);
- modularea eliberării neuromediatorilor activatori (P-ergici, adrenergici, serotoninergici, dopaminergici);
- comportamentul de stres (alături de sistemul adrenergic și cel corticosteroid);
- ingestie de alimente.

La nivel spinal, inhibă eliberarea în fanta sinaptică a substanței P algică, prin *mecanismul denumit "de poartă" ("gate control")*. Mecanismul este posibil datorită existenței heterosinapsei opioid - P ergice, situată la nivel presinaptic P ergic.

În periferie, neuromediatorii opioizi sunt secretați de celulele imune și inflamatorii și acționează la nivelul terminațiilor nervoase aferente, modulând nocicepția prin:

- inhibarea eliberării locale de neuropeptide proinflamatorii excitatorii (substanța P);
- reducerea excitabilității terminațiilor nervoase pentru durere.

a) **Neuromodulatorii** (neuromedatori cu funcții modulatoră), numiți opioide endogene, sunt neuropeptide active biologic aparținând la patru tipuri:

- endorfine (α , β , γ , δ) sunt polipeptide;

- dinorfine (A, B) sunt polipeptide;
- enkefaline (met-enkefalina și leu-enkefalina) sunt pentapeptide;
- endomorfine (1, 2) sunt tetrapeptide.

Structura enkefalinelor:

- Met-enkefalina: Tyr- Gly- Gly- Phe- Met;
- Leu-enkefalina: Tyr- Gly- Gly- Phe- Leu.

Neuropeptidele opioide endogene nu pot fi utilizate ca medicamente analgezice, deoarece nu difuzează prin bariera hemato-encefalică.

Rezultă prin scindări succesive (sub acțiunea enzimelor de tip aminopeptidaze și carboxipeptidaze), de la *precursori inactivi* cu structură proteică, respectiv:

- proopiomelanocortina (POMC) din hipofiza anterioară (ce se scindează în: β -endorfină + ACTH + MSH α , β , γ),
- prodinorfina și proenkefalina.

Biosinteza proteinelor precursoare are loc în ribozomi, la nivelul corpului neuronal.

Stocarea neuropeptidelor active se face în vezicule presinaptice.

Recaptarea din fanta sinaptică nu a fost evidențiată.

Metabolizarea are loc în fanta sinaptică, sub acțiunea unor enzime proteolitice.

În metabolizarea enkefalinelor, intervin:

- enkefalinaza (desface legătura 3-4, -Gly-Phe-); este inhibată de unele medicamente anti-diareice (tiorfan, acetorfan);
- aminopeptidaza (desface legătura 1-2, -Tyr-Gly-).

Localizarea:

- neuronii cerebrali; hipofiză; măduva spinării;
- enkefalinele și în periferie (medulosuprarenală, inimă, tub digestiv).

b) Receptorii opioizii

Tipuri: miu (μ 1-3), kappa (κ 1-2), delta (δ 1-2) (specifci pentru opioizi) și sigma (σ) (nespecifici). Prezintă o înaltă stereospecificitate.

Nomenclatură sinonimă (greacă, prescurtarea preferată și respectiv alte denumiri):

- miu opioid peptid = MOP = MOR, OP₃, μ ;
- kappa opioid peptid = KOP = KOR, OP₂, κ ;
- delta opioid peptid = DOP = DOR, OP₁, δ .

Sunt sisteme receptor - efector, cuplate printr-o proteină G.

Efectorul membranal este:

- pentru μ și δ : adenilatciclaza, cuplată negativ (Gi) și canalele de K⁺ (Go) deschise;
- pentru κ : canalele de Ca²⁺ (Go) închise.

Agoniștii endogeni:

- endorfine / μ , δ ;
- enkefaline / δ , μ ;
- dinorfine / κ , μ ;
- endomorfine / μ .

Potența relativă pentru receptori, a agoniștilor endogeni:

- β -end > dyn A > met-enk = leu-enk / MOP;
- dyn A >> β -end > leu-enk > met-enk / KOP;
- β -end = leu-enk = met-enk > dynA / DOP.

Agoniști selectivi, farmacologici:

- morfină, metadonă, fentanil, sufentanil / μ ;
- pentazocina / κ .

TABELUL I. 14

Potența și selectivitatea față de receptorii opioizi, a unor opioide endogene și exogene și a unor antagoniști (după Rang H. P. și colab., 1999, Goodman-Gilman's, 2001; modificat)

Grupa	Substanța	Subtipul receptor		
		μ	Δ	κ
OPIOIDE (PEPTIDE) ENDOGENE	Beta-endorfina	+++	+++	+
	Dinorfina A	++		+++
	Dinorfina B	+	+	+++
	Leu-enkefalina	++	+++	
	Met-enkefalina	++	+++	
AGONIȘTI EXOGENI	<i>Agoniști totali</i>			
	Etorfina	+++	+++	+++
	Fentanil	+++		
	Levorfanol	+++		+
	Metadona	+++		
	Morfina	+++	+	+
	Petidina (Meperidina)	++	+	+
	Sufentanil	+++	+	+
	<i>Agoniști parțiali</i>			
	Buprenorfina	+++		--
	Butorfanol	-		+++
	Nalbufina	--	+	++
	Nalorfina	--		++
	Pentazocina	-	+	++
ANTAGONIȘTI EXOGENI	Naloxon	---	-	--
	Naltrexon	---	-	---

+ = agonist; - = antagonist; numărul de simboluri indică afinitatea și potența (în cercetări experimentale pe animale de laborator)

Efectele activării receptorilor opioizi:

- μ : analgezie supraspinală și spinală, creșterea eliberării prolactinei (μ -1), deprimarea centrului respirator (μ -2), scăderea motilității gastrointestinale (μ -2), alimentație, sedare, mioză, euforie, farmacodependență, imunodepresie (μ -3), hiperalgezie (μ -1, μ -2);
- κ : analgezie supraspinală și spinală, mioză, sedare, diureză, disforie, efecte psihotomimetice;
- δ : analgezie supraspinală și spinală, comportament de învățare de recompensă, hipotensiune, midriază, disforie, efecte psihotomimetice.

TABELUL I. 15

Efectele stimulării receptorilor opioizi
(după Rang H. P. și colab., 1999, Goodman-Gilman, 2001; modificat)

Efect	Receptor opioid		
	μ	Δ	κ
Analgezie supraspinală	+++	+	+
Analgezie spinală	++	++	+
Analgezie periferică	++	-	++
Deprimare respiratorie	+++	+	-
Mioză	++	-	+
Reducerea motilității gastrointestinale	++	+	+
Euforie	+++	-	-
Disforie	-	+	+++
Sedare	++	-	++
Dependență fizică	+++	-	+

14.1.1.2. Neuropeptide endogene anti-opioide

Neuropeptidele anti-opioide sunt: dinorfina, nociceptin (N), colecistokinina (CCK), vasopresina, ocitocina.

Ele sunt eliberate ca reacție la administrarea unui opioid exogen și reglează efectul analgezic al acestuia.

Nociceptin (N) sinonim orphanin (OFQ) este un peptid endogen cu efect anti-opioid, pe calea receptorului N/OFQ (ORL₁) (Meunier și colab., 1995, Reinscheid și colab., 1995).

Colecistokinina (CCK), pe calea receptorilor cerebrali CCK-B, intervine cu rol modulator anti-opioid, în analgezia opioidă, iar pe calea receptorilor alimentari CCK-A, stimulează eliberarea de endomorfine.

Opioidele endogene și exogene stimulează eliberarea de CCK, pe calea activării receptorilor delta-2.

14.1.2. Definiție

Analgezicele morfinomimetice sunt medicamente ce suprimă durerea (percepere și reacție), acționând atât la nivelul căilor nervoase ale sensibilității dureroase spino-talamice, cât și asupra centrilor superiori de integrare a durerii situați în cortexul parietal zona somestezică.

14.1.3. Clasificare

Morfinomimeticele au structuri chimice aparent diferite, dar ele pot să se orienteze spațial pentru a forma "cicluri potențiale" de tip morfinic, specifice steric pentru receptorii opioizi.

a) Clasificare, funcție de proveniență:

(așezarea de la stânga la dreapta, în ordinea descrescătoare a potenței relative, raportată la morfină):

- NATURALE (alcaloizii din opiu): **morfină (= M)**, codeina;
- SEMISINTETICE (derivați ai alcaloizilor din opiu): oximorfonă, hidromorfonă, (**M**), oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeina, codetilina;
- SINTETICE: sufentanil, remifentanil, alfentanil, fentanil, piritramida, levorfanol, metadona, dextromoramida, (**M**), dextropropoxifen, petidina, tilidina, pentazocina, tramadol.

b) Clasificare, funcție de eficacitatea și potența analgezică, de tipul de acțiune agonist – antagonist și de receptori:

AGONIȘTI TOTALI PUTERNICI (μ și k): sufentanil, fentanil, piritramid, levorfanol, metadona, dextromoramida, hidromorfonă, oximorfonă, **M**;

AGONIȘTI TOTALI MEDII ȘI SLABI (μ și k): hidrocodona, oxycodona, petidina, tilidina, dextropropoxifen, dihidrocodeina, codeina;

AGONIȘTI PARȚIALI (k) - ANTAGONIȘTI (μ): pentazocina, nalbufina, butorfanol, nalorfina;

AGONIȘTI PARȚIALI (μ) ANTAGONIȘTI (k): buprenorfina;

ANTAGONIȘTI μ și k (ANTIDOTI): naloxon, naltrexon, nalmefen;

MECANISM COMPLEX (opioid și monoaminergic): tramadol.

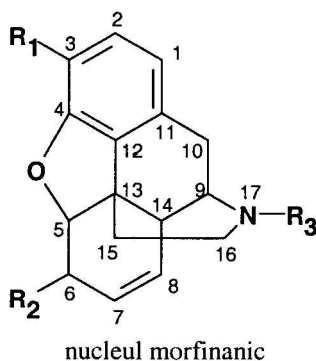
c) Clasificare, funcție de structura chimică:

MORFINANI: morfină, hidromorfonă, oximorfonă; codeină, hidrocodonă, oxycodonă; levorfanol; butorfanol, nalbufină; buprenorfina; nalmefen, nalorfina, naloxon, naltrexon;

FENILPIPERIDINE: sufentanil, fentanil, alfentanil, remifentanil, petidina;

FENILHEPTILAMINE (difenilpropilamine): piritramid, metadona, dextromoramidă, dextropropoxifen;



BENZOMORFANI: pentazocină.



Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	Alte deosebiri
Agoniști totali miu și kappa				
<i>Morfina</i>	—OH	—OH	—CH ₃	-
<i>Hidromorfona</i>	—OH	=O	—CH ₃	(1)
<i>Oximorfona</i>	—OH	=O	—CH ₃	(1), (2)
<i>Codeina</i>	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	-
<i>Dihidrocodeina</i>	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	(1)
<i>Hidrocodona</i>	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1)
<i>Oxicodona</i>	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1), (2)
<i>Levorfanol</i>	—OH	—H	—CH ₃	(1), (3)
Agoniști miu și antagoniști kappa				
<i>Buprenorfina</i>	—OH	—OCH ₃	—CH ₂ —	(1), (4)
Agoniști kappa și antagoniști miu				
<i>Butorfanol</i>	—OH	—H	—CH ₂ —	(1), (2), (3)
<i>Nalbufina</i>	—OH	—OH	—CH ₂ —	(1), (2)
<i>Nalorfina</i>	—OH	—OH	—CH ₂ —CH=CH ₂	-

- (1) Legătură simplă în loc de dublă C₇-C₈ (2) Grupare -OH la C₁₄ (3) Fără oxigen între C₄ și C₅
 (4) Punte endoetenică între C₆ și C₁₄; substituție la C₇ cu 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil.

Fig. I.42. Agoniști totali și parțiali ai receptorilor opioizi, cu nucleu morfinanic

Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	Alte deosebiri
Antagoniști totali miu și kappa (antidoturi)				
<i>Naloxon</i>	—OH	=O	—CH ₂ —CH=CH ₂	(1), (2)
<i>Naltrexon</i>	—OH	=O	—CH ₂ — 	(1), (2)
<i>Nalmefen</i>	—OH	=CH ₂	—CH ₂ — 	(1), (2)

(1) Legătură simplă în loc de dublă C₇-C₈(2) Grupare -OH la C₁₄

Fig. 1.43. Antagoniști totali ai receptorilor opioizi miu și kappa, cu nucleu morfinanic

14.1.4. Farmacocinetică

Absorbția pe căi injectabile este înaltă (s.c., i.m.) și foarte înaltă spinal (epidural, intratecal). Absorbția pe căile naturale (p.o., sublingual, transnazal și transcutanat) este funcție și crește corelat cu gradul de lipofilie al analgezicelor. De ex., morfina, fiind în categoria analgezicelor opioide cu lipofilia cea mai mică, se absoarbe p.o. lent și neregulat, astfel că raportul dozelor eficiente p.o./s.c. este 60 mg/10 mg, potența relativă p.o./s.c. fiind subunitară (P_o, p.o./s.c. aprox. 0.166, adică aprox. 20%). În consecință, pentru morfina calea p.o. este rezervată preparatelor retard, adresate durerii cronice.

Calea sublinguală, datorită suprafeței foarte reduse de absorbție, impune două condiții: lipofilia înaltă și potență înaltă (doze active mici), condiții realizate de ex. de: fentanil, metadonă, buprenorfină.

Primul pasaj este relativ înalt pentru majoritatea analgezicelor morfinomimetice. De aceea, dozele sunt mult mai ridicate în administrare p.o., comparativ cu calea parenterală.

Efectul primului pasaj hepatic este mai slab la unele analgezice morfinomimetice (codeină, oxycodonă, metadonă, levorfanol) și în consecință potența relativă a căii p.o. față de calea parenterală este mai ridicată (aprox. 60%).

Biodisponibilitatea per os este redusă datorită efectului intens al primului pasaj hepatic. Efectul mare al primului pasaj hepatic este dependent de starea funcției enzimatice hepatice.

Atenție! C.I. la copii sub 2 ani, datorită sistemelor enzimatice microzomale hepatice (SOMH și glucuronoconjugaze) aflate în proces de maturare.

Biodisponibilitatea p.o. este mai mică și este marcată de o variabilitate interindividuală largă (15-60%), datorită efectului primului pasaj hepatic ridicat (>70%), în cazul compușilor cu radicali hidroxili liberi (tip morfina), deoarece acești radicali pot fi biotransformați rapid prin glucuronoconjugare de către glucuronoconjugazele microzomale hepatice.

Biodisponibilitatea p.o. este mai ridicată (50-60%) și fără mari deviații interindividuale, datorită efectului primului pasaj hepatic mai scăzut, în cazul compușilor conținând în poziția 3 radicalul metoxi sau etoxi (hidroxilul eterificat), deoarece aceștia nu pot fi glucuronoconjugăți decât după O-dezalchilare (de ex.: codeina, hidrocodona, oxycodona, codetilina).

Biodisponibilitatea p.o. este mai mare decât 60 % în cazul compușilor biotransformați lent (de ex. metadona, 70-95%).

Biodisponibilitatea pe cale sublinguală este bună și fără fluctuații mari interindividuale (40-50%), comparativ cu p.o., datorită evitării primului pasaj hepatic; de ex., la buprenorfină, biodisponibilitatea este 50% pe cale sublinguală, față de 15% p.o., de aceea buprenorfină este utilizată sublingual frecvent.

Biodisponibilitatea pe cale intrarectală este mai ridicată (50-70%) față de calea p.o., de asemenea datorită evitării posibile a primului pasaj hepatic.

Biodisponibilitatea pe cale transnazală, datorită vascularizației foarte bogate, poate fi comparată cu cea pe cale parenterală, atât din punctul de vedere al nivelurilor plasmatice, cât și al vitezei de realizare (ex. butorfanol).

Biotransformarea hepatică este funcție de structură:

- Glucuronoconjugare rapidă a hidroxililor liberi din pozițiile 3 și 6 (morfină, hidromorfonă, oximorfonă), cu timp de înjumătățire scurt ($T_{1/2}=2-3$ h);
- Glucuronoconjugare în etapa a 2-a, după ce în prima etapă are loc O-dezalchilarea compușilor cu radicalul hidroxil din poziția 3 metoxilat sau etoxilat (ex.: codeină, hidrocodonă, oxycodonă, codetilină), timpul de înjumătățire fiind relativ scurt ($T_{1/2}=2-4$ h);
- N-dezalchilare (ex.: petidina se biotransformă la metabolitul său *toxic* norpetidină, iar propoxifenul la metabolitul *activ* norpropoxifen).

Transportul în sânge sub formă legată de proteinele plasmatice, se face în procente mici și medii (de ex.: 33% morfina, 60% petidina, 60-70% pentazocina). Excepție face metadona, care se leagă în procent mare (90%).

Difuziunea și distribuția sunt în funcție de gradul de lipofilie:

- Compușii polari cu lipofilie mai scăzută (tip morfină) difuzează mai greu prin bariera hematoencefalică și realizează concentrații reduse în SNC ; în schimb, administrați epidural în doze mici realizează o analgezie profundă, cu durată lungă (12-24 ore);
- Compușii cu lipofilie ridicată (fentanil, metadonă, codeină etc.) difuzează ușor prin bariera hematoencefalică.

Difuziunea prin placentă este semnificativă, cu RA la făt, nou-născut și sindrom de sevraj la nou-născuții mamelor toxicomane.

Stocarea în țesutul adipos este posibilă, în cazul compușilor lipofili, la doze mari (ex. fentanil).

Epurarea este majoritar hepatică. Coeficientul de epurare hepatică este mare ($E > 40$ %). Clearance-ul hepatic înalt (Cl_H) este dependent de mărimea debitului sanguin hepatic (Q).

Eliminarea metaboliților glucuronoconjugați are loc urinar și biliar.

$T_{1/2}$ este mediu (2 - 6 h); cu durată de acțiune analgezică medie (2 - 7 h).

Variabilitate farmacocinetică mare, funcție de:

- activitatea enzimatică hepatică (E), variabilă în diferite situații (insuficiență hepatică, inducție sau inhibiție enzimatică, etc);
- debitul sanguin hepatic (Q), variabil în anumite stări patologice (insuficiență cardiacă, hipo- sau hipertensiune arterială, etc).

Excepție: metadona.

Metadona are:

- biodisponibilitate > 60 % (70 - 95 %);
- $T_{1/2}$ lung (10 - 40 h), cu durată lungă (6 - 48 h) și risc de acumulare, datorită procentului ridicat de legare de către proteinele plasmatice (90%) și tisulare;
- variabilitate funcție de nivelul proteinemiei.



Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃
<i>Fentanil</i>		-H	
<i>Sufentanil</i>		-CH ₂ OCH ₃	
<i>Alfentanil</i>		-CH ₂ OCH ₃	
<i>Remifentanil</i>			
<i>Petidina</i> (<i>Meperidina</i>)	-CH ₃		

Fig. I.44. Structurile chimice ale unor analgezice morfinomimetice fenilpiperidine

14.1.5. Farmacodinamie

14.1.5.1. Mecanismul acțiunii analgezice de tip morfinomimetic

Analgezicele morfinomimetice sunt *agoniști* ai receptorilor opioizi:

- *totali* (μ și k), cu eficacitate maximală (grupa de agoniști puternici, tip morfină) și submaximală (grupa de agoniști medii și slabi, tip petidină și codeină);
- *parțiali*, în general cu eficacitate submaximală (grupa de agoniști k - antagoniști μ , tip pentazocină și grupa de agoniști μ - antagoniști k , tip buprenorfina).

Agoniștii parțiali se comportă ca agoniști în absența morfinei și ca antagoniști în asociere cu morfina. **Atenție!** Pot antagoniza acțiunea analgezică a morfinei și pot declanșa sindromul de abstență la morfinomani.

Medicamentele antidot, utilizate în intoxicația acută cu opiacee, pentru combaterea depresiei respiratorii, sunt antagoniști μ . Antagoniștii μ pot fi:

- antagoniști totali μ și k (naloxon, naltrexon), fără acțiune analgezică;
- antagoniști μ și agoniști k (nalorfina), cu acțiune slabă analgezică.

Capacitatea de legare a receptorilor, variază funcție de:

- concentrația Na^+ ;
- concentrația agoniștilor.

Concentrația crescută de Na^+ induce capacitate crescută de legare a agoniștilor și efect analgezic crescut;

Concentrația scăzută de Na^+ induce capacitate scăzută de legare a agoniștilor și efect analgezic scăzut;

Concentrația scăzută de Na^+ induce capacitate crescută de legare a antagoniștilor și efectul antidotului crescut.

14.1.5.2. Acțiunile farmacodinamice ale analgezicelor morfinomimetice

Analgezicele morfinomimetice pot prezenta următoarele categorii de acțiuni farmacodinamice, de intensitate variabilă, funcție de substanță.

Acțiunea analgezică:

- împiedicarea transmiterii impulsurilor nociceptive, pe căile spino-talamice și talamo-corticale;
- împiedicarea percepției durerii, la nivel talamic și cortical;
- creșterea pragurilor de percepere a durerii și de reacție la durere, cu înlăturarea reacțiilor psihice, vegetative și somatice;
- eficacitate în durerea somatică și viscerală.

SNC

- *acțiune analgezică;*
- inhibiție, cu sedare și somnolență; potențează acțiunea analgezică; diminuează capacitatea de concentrare, munca intelectuală și fizică;
- deprimarea centrului respirator bulbar (scăderea sensibilității centrului la CO_2), semnificativă pentru agoniștii miu (μ_2);
- *deprimarea centrului tusei, efect antitusiv util;*
- stimularea centrului vomei, din aria postrema.

Aparat respirator:

- deprimare respiratorie (prin deprimarea centrului respirator); la doze mici, frecvența; la doze mari, frecvența și amplitudinea (agoniștii miu-2);
- bronhoconstricție prin eliberare de histamină;
- acțiune antitusivă (prin deprimarea centrului tusei);

Aparat digestiv:

- grețuri, vărsături (prin stimularea centrului vomei);
- creșterea tonusului mușchilor netezi ai tubului digestiv și scăderea peristaltismului;
- scăderea secrețiilor digestive;
- contracția sfincterelor (piloric, anal);
- consecința este scăderea tranzitului intestinal și constipație;
- *efect antiidiareic*, util în terapia sindroamelor diareice;
- contracția sfincterului Oddi, cu creșterea tensiunii în arborele biliar.

Aparat excretor renal:

- creșterea tonusului sfincterului, vezicii urinare, detrusorului și ureterelor, cu tendință la retenție urinară.

Aparat genital:

- creșterea tonusului uterului gravid, cu întârzierea relaxării și reducerea frecvenței contracțiilor.

Ochi:

- *mioză*, prin contracția mușchilor circulari (mecanism colinergic și opioidergic miu și kappa).

Aparat cardiovascular:

- efecte reduse: tendință la hTA (agoniștii delta, tip morfină).

14.1.6. Farmacotoxicologie

14.1.6.1. Toxicomanie (= toleranță dobândită, dependență psihică și fizică)

Potențial toxicomanogen ridicat, la agoniștii μ_1 .

Căile implicate în toxicomanie:

- căile opioid-ergice (receptorii μ_1);
- căile dopaminergice ale plăcerii: opioizii.

Farmacodependența psihică este consecința activării căilor dopaminergice mezolimbice.

Toleranță dobândită (mecanism de *reglare "down"*), instalată pentru unele dintre efecte (analgezie, deprimare respiratorie, emeză, vagotonie), dar nu și pentru altele (constipație, mioză).

Farmacodependență psihică și fizică cu sindrom de abstenență este dezvoltată de agoniștii μ_1 .

Dependență fizică limitată dezvoltă agoniștii kappa (tip pentazocină).

Sindromul de abstenență (sevraj)

Mecanismul: consecință a unei heteroreglări "up", cu sensibilizarea și externalizarea unui număr ridicat de receptori adrenergici și P-ergici, în sinapsele activatoare modulate de heterosinapele opioid - adrenergice și opioid - P-ergice unde acționează morfinomimeticii.

Efectele majoritare sunt de tip adrenergic (midriază, tahicardie, HTA, transpirație masivă, frisoane cu piloerecție, agitație) și P-ergic (mialgii puternice, crampe abdominale).

Sindromul de sevraj poate să apară la nou-născut și sugar, în cazul mamelor toxicomane.

Tratamentul toxicomaniei (intoxicație cronică): în spitale de psihiatrie, prin reducerea treptată a dozei și înlocuirea cu morfinomimetice cu potențial toxicomanogen mai redus (metadonă, petidină, propoxifen); apoi prin reducerea treptată a substituentului. Mai pot fi utilizate analgezice agoniști alfa-2 presinaptici (clonidina).

14.1.6.2. Hiperalgezie și alodinie

Hiperalgezia și alodinia sunt induse pe durata tratamentului cu analgezice morfinomimetice (mai intens cu morfinomimetice forte, ca fentanil) și se manifestă la întreruperea tratamentului (în sindromul de sevraj), dar posibil și în timpul tratamentului (de ex. perfuzie), prin scăderea pragului nociceptiv (hipersensibilitate).

14.1.6.3. Mecanismele toleranței și hiperalgeziei

Toleranța, dependența fizică și hiperalgezia sunt strâns corelate din punctul de vedere al mecanismelor implicate, în care intervin și alte neurotransmisii ce interacționează cu transmisia opioidergică, în principal transmisia glutamatergică, pe calea receptorilor NMDA și sistemul oxidului de azot (NO), producția de NO fiind indusă probabil prin activarea receptorilor NMDA.

Sistemul glutamat/NMDA-NO este implicat atât în toleranța la analgezia opioidă, cât și în durerea cronică.

Mecanismele neuronale incriminate în dezvoltarea toleranței analgezice și hiperalgeziei induse de agoniștii opioizi forte (fentanil, remifentanil, morfină) se derulează astfel:

- activarea receptorilor μ_1 bulbari;
- stimularea neuronilor ON din bulbul ventro-medial (RVM);
- creșterea la nivel spinal a concentrației de dinorfină A (cu activitate pro-nociceptivă, nemediată de receptorii opioizi);
- creșterea concentrației de neuromediator excitator glutamat, cu activarea receptorului NMDA (deschiderea canalelor de Ca^{2+} și influxul de Ca^{2+} în neuroni);

→ activarea proteinkinazei C (PK C), izoforma PK C γ , care antrenează:

- fosforilarea receptorilor opioizi μ medulari și scăderea reactivității lor la opioidele exogene (= toleranța);
- activarea nitric oxid sintetazei, izoforma 1 (nNOS $_1$), predominant supra-spinală, cu creșterea concentrației de NO, precum și cu generarea de superoxid (în mitocondrii), formându-se peroxinitrat (ONOO $^-$), care declanșează cascada reacțiilor neuronale apoptotice, cu apariția de “neuroni întunecați” în cornul medular dorsal.

Sistemul colecistokinină intervine de asemenea în dezvoltarea toleranței la analgezicele morfinomimetice, pe calea receptorilor cerebrali CCK-B.

Metabolitul morfinei M6G (10% din morfina administrată) contribuie în dezvoltarea toleranței la morfina și în hiperalgezia la morfina, deoarece este analgezic și induce analgezie de câteva sute de ori mai intensă, comparativ cu morfina.

14.1.6.4. Prevenirea toleranței

Metode farmacoterapeutice, pentru prevenirea dezvoltării toleranței, pot fi:

- Utilizarea preferențială de:
 - agoniști miu moderați și slabi (dextropropoxifen, tramadol) sau agoniști parțiali (buprenorfina);
 - agoniști miu forte sau moderați, care sunt și antagoniști NMDA (metadona, petidina, dextropropoxifen).
- Asocierea cu:
 - antagoniști NMDA (ketamina, amantadina, dextrometorfan);
 - antagoniști CCK-B (proglumid);
 - blocați ai canalelor de Ca $^{2+}$ (nifedipina, etc.).

14.1.6.5. Efecte secundare

- *deprimarea respirației* (deprimarea centrului respirator bulbar, prin agoniști miu-2), mai intensă pe cale inj.; la grvide, înainte de expulzie, întârzie apariția respirației la noul-născut;
- grețuri, vărsături (stimularea centrului vomei);
- constipație; retenție urinară, oligurie;
- hTA, bradicardie;
- efecte de psihostimulare, până la delir și convulsii;
- imunodepresie (miu-3).

14.1.6.6. Reacții alergice (prurit, urticarie)

Sunt consecința eliberării de histamină (morfina și analogii structurali, precum codeina, buprenorfina, butorfanol).

14.1.6.7. Supradozarea și intoxicația acută

Frecvent la toxicomani. Simptome:

- mioză accentuată (excepție petidina și în hipoxie accentuată);
- *respirație Cheyne - Stokes*, până la apnee; cianoză;
- hTA, până la șoc;
- retenție urinară;
- comă;
- exitus, prin paralizia centrului respirator.

Antidot

Antagoniștii miu (nalorfină, naloxon, naltrexon) combat deprimarea respiratorie.

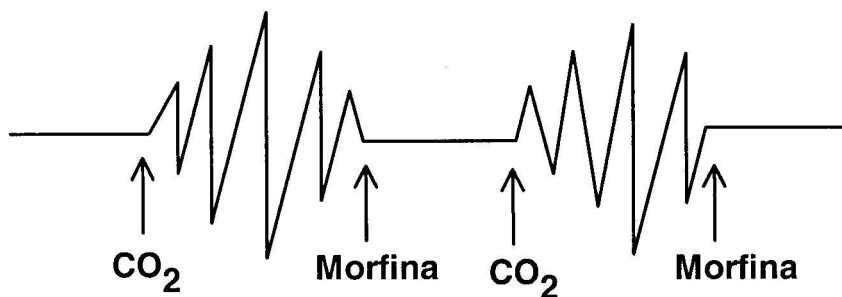


Fig. I.45. Respirație Cheyne-Stokes

14.1.7. Farmacoterapie și farmacografie

Tabelul I. 16

Comparație între morfină și alte analgezice morfinomimetice privind posologia:
dozele echianalgezice cu 10 mg morfină administrată im sau sc
(datele după Lippincott's Nursing Drug Guide, 1996, Goodman&Gilman's, 2001, Stroescu V., 2001)

Analgezicul	Cale de administrare	Doza* (mg)	T _{1/2} (ore)	Durata (ore)
Buprenorfină	im sublingual	0,4 0,8	2-5	4-6
Butorfanol	im	2	2,5-3,5	3-4
Codeină	im po	75-120 (60*) 150-200	2-4	4-6
Fentanil	im	0,1	3-4	1-2
Hidrocodonă (dihidrocodeinona)	po	30 (5-10*)	4	4-8
Hidromorfonă	im, sc po	1,5 7,5	2-3	3-4
Levorfanol	im, sc po	2 4	12-16	6-8
Metadonă	im po	10 20	15-40	6-8
Morfină	im, sc po	10 60	1,5-3	3-6
Nalbufină	im	10	2-5	3-6
Oxicodonă	po	30 (5-10*)	-	4-6
Oximorfonă	im, sc intraectal	1 5	2-3	3-4
Pentazocină	im, sc po	30-60 150-180	2-5	4-6
Petidina (Meperidină)	im, sc po (nerecomandată)	75-100 300	3-4	2-4
Propoxifen	po	130 (65*)	6-12	4-6
Sufentanil	im	0,02	1,5-3,5	2,5
Tramadol	im po	100 (50*) 100	6	6

* doze pentru dureri moderate, care nu sunt strict echianalgezice cu 10 mg de morfină sc.

Indicații:

- durere acută foarte intensă (postoperator, traumatisme, infarct miocardic), inj.;
- durere cronică intensă (neoplasm), per os, i.r. sau inj.;
- obstetrică, i.v.;
- chirurgie, epidural.

Căi de administrare: p.o., s.l., i.r., i.m., s.c., i.v., spinal (epidural, intratecal), transepidermic, intranasal.

Calea spinală prezintă riscuri mari și necesită costuri ridicate. De aceea, ea are utilizare limitată la:

- durere neuropată severă (în asocierie cu un anesteziac local);
- durere canceroasă intensă, ce necesită doze mari.

Forme farmaceutice moderne:

- tip „oralet” pentru absorbție sublinguală; de ex. cu fentanil citrat: OTFC;
- tip sistem transdermic cu cedare controlată (conținând adezivi sensibili la presiune); de ex. cu fentanil;
- forme pentru calea intranasală, cu absorbție sistemică; de ex. cu butorfanol;
- dispozitiv cu pompe computerizate pentru autoadministrare pe cale s.c. (bolus sau infuzie continuă), după *metoda analgeziei controlate de către pacient (PCA)*; posologia (doza, intervalul dintre doze și numărul maxim de doze) este prescrisă de către medicul curant, pentru a preveni supradozarea; dezavantajul: predispoziția la infecții la locul injectării.

Reguli privind farmacografia cu analgezice morfinomimetice

(după Mungiu O.C., 2002, adaptat, cu permisiune)

- Dozele inițiale sunt doze eficiente minime. Dozele inițiale sunt crescute, în funcție de sensibilitatea și reacția la durere a pacientului, evidențiate prin semnele clinice ale persistenței durerii (facies suferind, agitație, tahicardie, tahipnee, insomnie).
- Se ia în considerație variabilitatea interindividuală mare a reacției la durere. Se are în vedere tipul psihoneuroendocrin adrenergic „A”, care manifestă o reacție exagerată la durere, necesitând doze eficiente mai mari comparativ cu DE₅₀ populaționale, precum și tipul opioid „O”, care se situează la extrema opusă. (Cristea A. N., 1993)
- În administrare îndelungată se preferă calea i.m., evitându-se calea s.c., deoarece injectate pe cale s.c., analgezicele morfinomimetice provoacă reacții locale (edem, necroză).
- Se monitorizează funcția respiratorie. Scăderea frecvenței respiratorii sub 12/minut, însoțită de reducerea amplitudinii până la respirație superficială, sunt semne clinice de intoxicație acută și impun sistarea tratamentului.

Atenție sporită se acordă pacienților vârstnici (cu funcția hepatică redusă) și cu boli respiratorii cronice (astm bronșic, BPOC).

Alcoolul este CI deoarece potențează deprimarea respiratorie.

Deprimarea respiratorie este foarte redusă la: tramadol, codeină și oxicononă.

- Durata supravegherii funcției respiratorii este de minimum 24h, deoarece în unele situații, deprimarea respiratorie poate să se instaleze tardiv. Exemple:
 - morfina injectată spinal (intratecal, epidural);
 - fentanil sau sufentanil, administrate în anesteziologie, pot induce deprimare respiratorie după terminarea efectului analgezic, necesitând ventilație asistată;
 - metadona, având T_{1/2} lung, provoacă o deprimare respiratorie intensă și de lungă durată, necesitând, în cazul intoxicației acute, administrare de naloxon ca antidot;
- Instalarea atelectaziei postoperator este favorizată de tratamentul cu analgezice morfinomimetice (în special morfină, hidromorfonă, levorfanol, petidină), ca urmare a abolirii reflexului de tuse la dozele analgezice. În scopul prevenirii atelectaziei,

pacienții sunt atenționați să exerseze respirații ample, să tușească (dacă tusea nu este contraindicată) pentru eliminarea secrețiilor acumulate, să schimbe poziția periodic.

- hTA ortostatică (cu amețală și cefalee) și greața apar mai ales în ortostatism, apariția fiind favorizată de trecerea bruscă din clino- în ortostatism.
- Se monitorizează periodic: diureza (opioizii produc retenție urinară) și eventuala apariție a globului vezical (prin palparea abdomenului inferior). Atenție majoră la administrare de morfină, hidromorfonă, sufentanil, levorfanol, tramadol.
- Constipația poate fi prevenită printr-o alimentație bogată în fibre și lichide.
- Sunt CI activitățile ce impun o atenție sporită (conducerea mașinii, avionului etc.), deoarece analgezicele morfinomimetice au efect sedativ.
- La copii, farmacoterapia cu analgezice morfinomimetice trebuie instituită cu prudență sporită. Este CI la copii sub 2 ani, datorită particularităților fiziologice ce permit realizarea de concentrații periculoase în SNC, comparativ cu copiii peste 2 ani și cu adultul, și anume:
 - sistemele enzimatice microzomale hepatice incomplet maturate; se dezvoltă mai întâi oxidazele și apoi glucuronoconjugazele;
 - bariera hematoencefalică incomplet dezvoltată.

La nevoie, exclusiv în spital, se poate administra analgezic morfinomimetic la copilul sub 2 ani, respectând metoda "pașilor mici": doze foarte mici, repetate sub supravegherea atentă a eficacității, siguranței și cu monitorizarea strictă a funcțiilor vitale.

14.1.8. Interacțiuni

Deprimarea respiratorie este potențată de curarizante și deprimante SNC.

14.2. AGONIȘTI TOTALI (μ și k) FORTE

Tip: Morfină.

MORFINA

Fcin.:

Absorbția

- Absorbția p.o. este redusă, lentă și variabilă, datorită structurii chimice polare cu lipofilie scăzută.
- Bd p.o. se află la limita minimă acceptabilă (aprox. 25%), datorită coeficientului de absorbție mic și efectului înalt al primului pasaj hepatic.
- Bd p.o. și respectiv concentrația plasmatică prezintă o mare variabilitate interindividuală (16 - 364 ng / ml) (Newmann P. B., 1982), datorită variabilității activității glucuronoconjugazelor hepatice, ce intervin rapid în biotransformarea morfinei, la nivelul grupărilor hidroxil (poz. 3 și 6).
- Bd intrarectală este mai mare (50-70%), datorită absenței primului pasaj hepatic la absorbția din rectul inferior și mijlociu.
- Absorbția și respectiv biodisponibilitatea, pe căile sublinguală și cutanată sunt reduse, ca o consecință a lipofiliei scăzute a moleculei de morfină.
- Absorbția și biodisponibilitatea pe cale injectabilă, s.c. și i.m., sunt bune.

Biotransformarea

- Este rapidă, la nivel microzomal hepatic, prin glucuronoconjugare la radicalii hidroxil liberi din pozițiile 3 și 6, conducând la metaboliții:
 - 3-glucuronid-morfina (3GM), inactiv, metabolit principal;

- 6-glucuronid-morfina (6GM), mai activ, cu T_{1/2} ceva mai mare și difuziune mai lentă prin bariera hematoencefalică;

La nou-născut, sistemul enzimatic al glucuronoconjugazelor este nedevelopat și se instalează efecte de supradozare (inclusiv deprimare respiratorie).

Difuziunea

- Difuziunea prin bariera hematoencefalică are loc într-un procent mai mic, corelat cu gradul de lipofilie mai scăzut, comparativ cu celelalte opioide.
- Difuzează rapid și suficient prin placentă și nu este recomandată ca analgezic în travaliu, deoarece poate realiza concentrația ce poate induce deprimare respiratorie intensă la nou-născut
- Difuzează în laptele matern, putând să provoace deprimare respiratorie la sugar.
- Morfina poate induce farmacodependență cu sindrom de sevraj la nou-născut și sugar la oprirea alăptatului, în cazul mamelor toxicomane.

Eliminarea

- Metaboliții glucuronoconjugăți se elimină prin urină preponderent și prin bilă. Morfina eliberată din glucuronoconjugăți, în intestin, se reabsoarbe și participă la circuitul enterohepatic.
- Morfina netransformată, ca alcaloid cu pK>7 la ambele grupări ionizabile (7,87; 9,85), se poate elimina prin mucoasa gastrică, concentrându-se în stomac la pH acid < 7 (2-4), cu posibilitatea unei reabsorbții intestinale și repetării circuitului enterogastric. Această eliminare gastrică poate fi utilizată în intoxicația cu morfină, scurcircuitând *circuitul enterogastric*, prin spălături și aspirații gastrice.

Timpul de înjumătățire este scurt (T_{1/2} = 2-3 h), datorită glucuronoconjugării rapide la hidroxilii liberi din pozițiile 3 și 6. *Durata coresponzătoare este scurtă spre medie (4-6 h).*

Fdin.:

Acțiunea analgezică a morfinei are eficacitate maximă. Latența: p.o., 30 min.; s.c., 10-15 min. durată: p.o., 5-7 h; s.c., 4-6 h.

Morfina este *eliberatoare de histamină*, cu efecte:

- bronhoconstricție gravă la astmatici;
- hTA;
- reacții alergice cutanate (erupții cutanate, prurit).

Inhibă colinesteraza, cu creșterea tonusului vagal și efecte parasimpatice.

Scade metabolismul bazal (până la 10 %) și consumul celular de oxigen.

Potența relativă a acțiunilor centrale este în ordine descrescătoare, următoarea:

deprimarea centrului tusei, deprimarea centrului respirator (la doze sub 5 mg) acțiunea analgezică (la doza medie de 10 mg s.c.).

Morfina are afinitate pentru receptorii miu-3 situați în număr mare pe imunocite și pe calea acestor receptori, crescând Ca²⁺ intracelular endotelial activează nNOS, cu producție de NO, care inhibă adeziunea macrofagelor la endotelii și ca urmare diapedeza și migrarea la locul infecției și inflamației, suprimând astfel răspunsul imun (*efect imunosupresiv*).

Ftox.:

Deprimarea centrului respirator este intensă.

Încetinirea tranzitului intestinal este intensă.

Dozele letale, la neobișnuiți: DL > 60 mg. s.c.; DL > 120 mg. per os.

La toxicomani DL variază în limite largi, în funcție de gradul de obișnuință: 250 mg. - 50 g.

Toleranța se instalează la: analgezie, deprimare respiratorie, emeză, vagotonie;

nu se instalează pentru: mioză, constipație.

Precauție: trecerea din clino- în ortostatism trebuie făcută lent (pentru a preveni hTA ortostatică, cu amețeli, cefalee și lipotimie).

Fter.:

Indicații:

- dureri acute foarte mari (postoperator, fracturi, arsuri, infarct de miocard acut, edem pulmonar acut); tratament scurt;

- în colici rebele biliare și renoureterale, numai în asociere cu antispastic PS-litic, de tip atropină (pentru antagonizarea hipertoniiei);
- dureri cronice mari (neoplasm);
- mică chirurgie, în obstetrică, etc.
- preanestezie.

Fgraf.:

Căile de elecție pentru morfină sunt:

- injectabilă (s.c., i.m.), pentru durerea acută;
- p.o., *preparate retard*, pentru durerea cronică.

Posologie (morfină sulfat):

- *Adult,*

- p.o., 10-30 mg, la 4 ore; forme retard la 8-12 ore;
- i.r., 10-20 mg, la 4 ore
- s.l., 5 mg, la 4 ore;
- s.c., i.m., 5-20 mg, la 4 ore;
- i.v., diluat, lent (în 4-5 min.), 2,5-15 mg, la 4 ore; i.v. (sistem PCA), 0,5-3 mg, la 5-20 min.; perfuzie i.v., 1-10 mg/oră;
- epidural, 5-10 mg/zi.

- *Copii (>2 ani),* 0,1-0,2 mg/kg, la 4 ore.

Doze maxime la adult (FR X): DM/1 = 20 mg; DM/24h = 60mg.

Dozele echiactive s.c. / per os sunt 10 mg / 60 mg.

Monitorizare: funcția respiratorie, înainte de administrare (CI administrarea, la o frecvență respiratorie < 12/min.) și după administrare (timpul depresiei respiratorii maxime este funcție de calea de administrare și anume 7 min./i.v., 30 min./i.m., 90 min./s.c.).

Forme farmaceutice:

Morfină sulfat, fiole de 1 ml sol. 2 %.

Preparate oficinale: pulbere, extract, t-ră și sirop de opiu; pulbere de opiu compusă (Dover).

Fepid.:

CI:

- *copii sub 2 ani;* sugari;
- hipertensiune intracraniană; stări convulsive;
- astm; abdomen acut (maschează evoluția prin analgezie și hipertonie);
- hipertrofie de prostată (retenție de urină);
- insuficiență hepatică.

Incompatibilități în soluție:

Soluția inj. nu se introduce în sol. perfuzabile.

Influențarea testelor de laborator:

- scade metabolismul bazal; crește PCO₂;
- influențează testele hepatice (prin spasmul sfîncterului Oddi).

HIDROMORFONA

Fdin.: Profil farmacologic similar morfinei; analgezic de aprox. 5 ori mai potent, comparativ cu morfina. Latența 30 min.; Durata scurtă (2-3 ore).

Fter. și Fgraf.:

Posologie la adult: p.o., 7,5mg/l; s.c., 1-4 mg/l.

FENTANIL

Fcin.:

- absorbție p.o. foarte bună (datorită lipofiliei înalte), cu o Bd mai mare (aprox. 60%), comparativ cu morfina (aprox. 25%);

- difuziune rapidă prin bariera hematoencefalică (datorită lipofiliei înalte) și distribuire în creier, superioară morfinei, cu inducere rapidă a stării euforice;
- timpul de înjumătățire scurt ($T_{1/2} = 1-2h$).

Fdin. și Ftox.:

- analgezic, agonist total cu eficacitate forte, *mai potent* ca morfina (de 80-100 ori);
- *deprimant respirator mai slab și de mai scurtă durată*.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- dureri cronice severe (sl, p.o.,transdermic) ;
- preanestezie (i.m.);
- *neuroleptanalgezie* (asociat cu droperidol, ca neuroleptic), în mici intervenții chirurgicale, (i.v.);

Forme moderne:

- Preparate sublinguale de tip "*oralet*" (Stanley T. H., 1992) conținând fentanil citrat, denumite **OTFC** (oral transmucos fentanil citrat) prezintă următoarele avantaje:
 - biodisponibilitatea preparatelor OTFC este mai mare (52%), față de fentanil în forme orale. (32%);
 - latența scurtă (5-15 min.), comparativ cu p.o. (30-60 min.);
 - concentrații plasmatiche superioare (de 2 ori mai mari), atinse mai rapid (cu aprox. 86 min.);
 - profil farmacocinetic, comparabil cu injectarea i.m. sau i.v. ;
 - eficiență ridicată în preanestezie, cu RA minime;
- Preparate transdermice de tip dispozitiv cu eliberare controlată (Roy, 1996; cit. Mungiu O.C., 2002).

Posologie la adult:

- sl., câte 0,4 mg, până la sedare;
- i.m., i.v. diluat, 0,05-0,1 mg (pre- sau postoperator, la 1-2 ore); i.v. (sistem PCA), 0,02-0,1 mg, la 3-10 min.;
- i.v., în neuroleptanalgezie, 0,005 mg/kg (asociat cu droperidol);
- transdermic, inițial 1patch a 0,025 mg/oră, repetat la 3 ore; doza trebuie readaptată periodic.

Monitorizare:

- *funcția respiratorie* (risc înalt de deprimare respiratorie, posibil cu durată mai lungă față de cea a analgeziei (datorită potenței mai mari a acțiunii deprimante a centrului respirator);
- *funcția mușchilor striati* (deficit în mișcările membrelor, gâtului, pleoapelor; hipertonie, rigidizare).

Tratamentul de urgență al unei supradozări: oxigen, ventilație artificială, antidot de tip naloxon.

CI: copil sub 2 ani.

PIRITRAMIDA

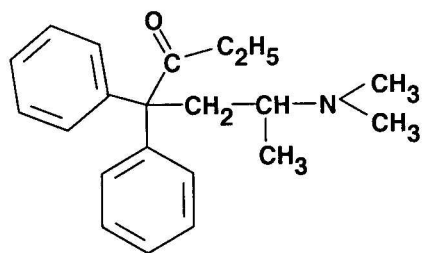
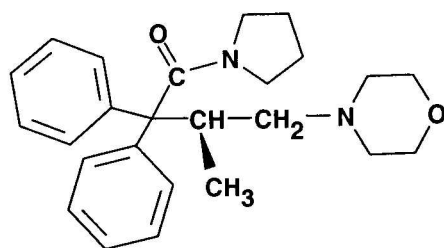
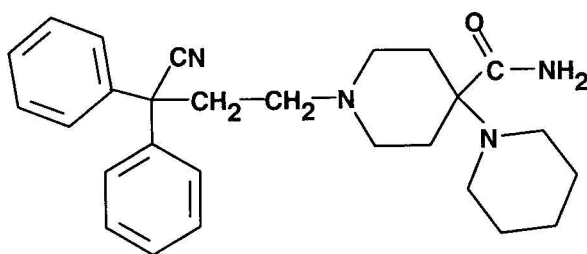
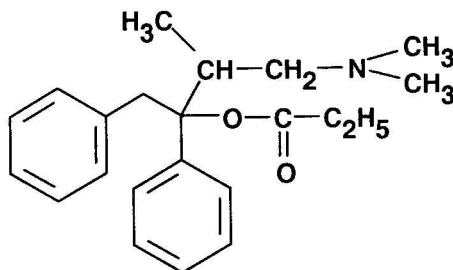
Fdin.: Analgezic *mai potent* ca morfina. Latența mai scurtă; Durata medie (cca 6 ore).

Ftox:

Avantaje! toxicomanogen slab; deprimant respirator slab (mai evident la inj. i.v.); *greață și vomă*, cu frecvență mai redusă, față de morfină; *nu este constipant*.

Fter. și Fgraf.: *Posologie la adult: i.m., 15 mg.*

difenilpropilamine

*Metadona**Dextromoramida**Piritramid**Dextropropoxifen*

benzomorfanii

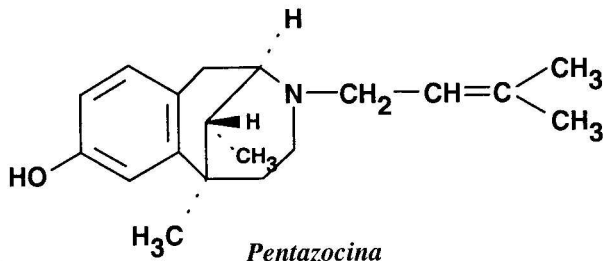
*Pentazocina*

Fig. 1.46. Structurile chimice ale unor analgezice morfinomimetice: difenilpropilamine (metadona, dextromoramida, piritramid, dextropropoxifen) și benzomorfanii (pentazocina)

METADONA

Fcin.:

- absorbție p.o. ușoară (lipofilie mare); Bd bună (70-95%);
- biotransformare hepatică prin N-demetilare, la metaboliți inactivi;
- legare de proteinele plasmatice în procent înalt (90%);
- legare de proteinele tisulare, cu posibilă acumulare în țesuturi la administrare repetată și eliberare lentă, cu mare variabilitate interindividuală;
- eliminare renală;

Timp de înjumătățire lung ($T_{1/2} = 10-40$ h), datorită procentului mare de legare de proteinele plasmatice (90%) și tisulare. Durată relativ lungă, cu variabilitate mare (4-48 h) și cu tendință la cumulare;

Fdin.: analgezic cu eficacitate maximă și potență, *relativ similare cu morfina*, dar durată mai mare.

Latența cca 45 min.; Durata relativ lungă (6-8 ore), cu largă variabilitate.

Ftox.: *Avantaj! euforizant și toxicomanogen mai slab, comparativ cu morfina.*

Atenție!

Sindromul de sevraj este mai temperat, dar cu debut mai lent, manifestându-se după 36-72 de ore și cu durată mai lungă extinsă la cca 2 săptămâni (datorită $T_{1/2}$ lung, cu tendință la cumulare);

- În tratamentul intoxicației acute cu metadonă, *naloxonul trebuie repetat la 8 ore*, deoarece acesta are durată scurtă (1-3 h), iar metadona are durată lungă (4-48 h), riscul de reapariție a deprimării respiratorii fiind mare.

Fter. și Fgraf.:**Indicații:**

- dureri intense;
- *tratamentul toxicomaniei la morfină și derivații săi.*

Posologie la adult:

- Ca analgezic, p.o., 5-20 mg, la 6-8 ore; s.c., i.m., 2,5-10 mg, la 4-6 ore; i.v. (în sistem PCA), 0,5-3 mg, la 10-20 min.;
- Tratamentul adicției la morfinomimetice, p.o., 15-40 mg/zi, crescând la 20-120 mg/zi, pe măsura reducerii dozelor de drog.

Atenție! Administrare p.o., după masă sau cu lapte (deoarece este iritant gastric), iar în tratament injectabil de lungă durată, se alege calea i.m., (calea s.c. provoacă mai puternică iritație și durere).

14.3. AGONIȘTI TOTALI (μ și k) MODERAȚI ȘI SLABI

PETIDINA (MEPERIDINA)

Fcin.:

- Absorbție p.o. bună, față de morfină;
- Bd p.o. mai mare (aprox. 50%), comparativ cu morfina (aprox. 25%);
- Biotransformare hepatică prin:
 - N-demetilare, la *norpetidină, metabolit toxic*;
 - hidroliză la acizii meperidinic și normeperidinic;
- Eliminare urinară;
- Timp de înjumătățire scurt ($T_{1/2} = 2-4$ h).

Atenție! metabolitul toxic (nor-petidină), are $T_{1/2}$ lung (15-20 h) cu posibilă cumulare la doze repetate de petidină și poate induce *tulburări SNC* (disforie, iritabilitate, tremor, mioclonii, convulsii).

Fdin.:

- Analgezic cu *eficacitate și potență mai reduse*, comparativ cu morfina (potența de cca 7-10 ori mai mică). Latența 10-15 min.; Durata scurtă (2-4 ore).
 - *Parasimpatolitic de tip atropină*, cu *midriază* (deosebire de celelalte analgezice morfino-mimetice, care produc mioză);
 - Efect *excitant SNC*, intens în insuficiență renală (datorat metabolitului toxic norpetidina.)
- Acțiunea de tip PSIitic, asociată acțiunii analgezice de tip morfino-mimetic, poate reprezenta un *avantaj*, deoarece contracarează unele efecte secundare de tip morfino-mimetic și anume: spasmul sfincterului Oddi, creșterea presiunii intrabiliare, retenția urinară, datorate creșterii tonusului mușchilor netezi cavitari și contracturii sfincterelor, inclusiv a sfincterului Oddi. Constipația poate să apară, dar numai la administrare cronică.

Ftox.: *Avantaj! euforizant și toxicomanogen mai slab*, comparativ cu morfina.

CI: *asocierea cu IMAO* (asocierea poate provoca *encefalopatie gravă, hipertermie și convulsii, cu sfârșit letal*).

Fter. și Fgraf.:

Indicații: dureri moderate, dureri postoperatorii; analgezie în obstetrică; preanestezie.

Posologie:

- *Adult*, p.o., s.c., i.m., 50-150 mg la 3-4 ore; i.v., 50-100 mg; i.v., (în sistem PCA), 5-30 mg la 5-15 min.; perfuzie i.v., 15-35 mg/oră;
- *Copii*, 1-2 mg/kg, la 3-4 ore.

Precauții privind modul de utilizare:

- în tratament injectabil de lungă durată, se alege calea i.m., (*calea s.c. provoacă iritație și durere*);
- p.o., formele lichide (sirop etc) se administrează diluate într-un pahar cu apă (nediluate pot provoca *anestezia mucoasei bucale*); parenteral, poate să abolească reflexul cornean (ca urmare a instalării *anesteziei corneei*);
- i.v., în diluție și administrare lentă (se instalează *rapid*, pe lângă depresia respiratorie, hTA și colaps).

DEXTROPPOXIFEN

Fcin.:

- biotransformare pe mai multe căi; unii dintre metaboliți sunt activi; metabolitul norpropoxifen, apărut prin N-demetilare, are T_{1/2} mai lung (24-30 h), față de dextropropoxifen;
- eliminare urinară, sub formă de metaboliți;
- timp de înjumătățire relativ mediu (T_{1/2} = 4-12 h)

Fdin.: analgezic morfino-mimetic slab; *nu este antitusive.*

Ftox.: *Avantaj! toxicomanogen și deprimant respirator slab.*

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- dureri ușoare sau moderate, *asociat cu analgezice nonopioide (acid acetilsalicilic, paracetamol)*;
- *tratamentul toxicomaniei și sindromului de abținere la morfino-mimetice*

Posologie, la adult: p.o., 50-100 mg x 2-3 ori/zi.

DIHIDROCODEINA

Fdin. și Ftox.:

- analgezic opioid slab și antitusive moderat;
- euforizant și toxicomanogen slab.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: dureri moderate; tuse.

Posologie:

- *Ca analgezic, la adult*, p.o., 30 mg la 4-6 ore, formele retard la 12 ore; s.c., i.m., maxim 50 mg; *la copii*, p.o., 1 mg/kg la 4-6 ore;
- *Ca antitussiv, p.o., la adult*, 10 mg la 4-6 ore; *la copii* (peste de 4 ani), 0,2 mg/kg la 4-6 ore.

TABELUL I. 17

Dozele echianalgezice ale unor morfinomimetice slabe sau medii, comparativ cu AAS 650 mg p.o.
(după Stroescu V, 2001, modificat)

Opioidul	Influențarea receptorilor specifici	Doza echianalgezică cu 650 mg AAS (p.o.) (mg)
Codeină	agonist	32-65
Dextropropoxifen	agonist	65-130
Oxicodonă	agonist	2,5
Pentazocină	agonist parțial	30
Petidină	agonist	50

CODEINA

Str. chim.: morfină metoxilată la gruparea hidroxil din poziția 3.**Fcin.:**

- Absorbție p.o. bună (datorită lipofiliei crescute, față de morfină);
- Biotransformare la nivel microzomal hepatic, în două etape:
 - demetilarea grupării metoxil din poziția 3, la *morfină*, metabolitul activ al codeinei;
 - glucuronoconjugarea radicalului hidroxil din poziția 3, eliberat în prima etapă;
- Timp de înjumătățire scurt ($T_{1/2} = 2-4$ h).

Fdin.: analgezic opioid slab (p.o., de cca 12 ori mai puțin potent, față de morfină); antitussiv moderat (de cca 3 ori mai puțin potent, comparativ cu morfina).**Ftox.:****Avantaje!**

- Nu intră în categoria analgezicelor opioide stupefiante, deoarece. potențialul toxicomanogen este slab și riscul de abuz neglijabil (poate dezvolta farmacodependență după administrare prelungită de doze mari);
- Deprimare respiratorie redusă, la doze mari (este inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab ca morfina); efect constipant, numai la doze mari.

Atenție! Poate induce convulsii la copil.**CI:** patologie pulmonară (astm bronșic, BPOC, insuficiență respiratorie gravă), *copil sub 5 ani*, sarcină, antecedente de toxicomanie, activități ce necesită atenție crescută (ex. conducere mașină, avion); consum de alcool (se potențează efectele deprimante SNC)**Fter. și Fgraf.:****Indicații:**

- dureri moderate sau moderate persistente și crescânde, în asociere cu analgezice non-opioide;
- tuse uscată (neproductivă) iritativă.

Posologie:

- *Ca analgezic, la adult*, p.o., 15-60 mg la 4 ore; *la copii*, 0,5 mg/kg, la 4-6 ore;
- *Ca antitussiv, la adult*, p.o., s.c., i.m., 10-20 mg, la 4-6 ore (max. 120 mg/zi); *la copii*, 0,2-0,4 mg/kg, la 6-8 ore..

Precauție: trecerea din clino- în ortostatism trebuie făcută lent (pentru a preveni hTA ortostatică, cu posibilă lipotimie).

14.4. AGONIȘTI PARȚIALI

14.4.1. Agoniști μ - Antagoniști κ

BUPRENORFINA

Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.

Fcin.: Timp de înjumătățire *relativ lung* ($T_{1/2} = 6-12$ h)

Fdin.:

Mecanism: **agonist miu (parțial)-antagonist kappa.**

Comportamentul agonist miu de tip parțial, se manifestă astfel:

- La pacient fără contact acut sau cronic cu morfină, se comportă ca agonist miu și are efect analgezic; *atenție!* Se comportă ca agonist miu, la doze mici și medii, iar ca *antagonist miu, la doze mari* (peste 1,2 mg);
- La pacient tratat acut cu morfină, se comportă ca antagonist miu și antagonizează analgezia morfinică; *atenție!* *nu se asociază cu morfină;*
- La pacienți morfinomani, poate declanșa sindromul de sevraj.

Particularități, ca agonist miu:

- legarea pe receptorii miu este mai puternică, față de morfină și durata de acțiune este mai mare;
- analgezic intens, cu *potență mai mare*, raportat la morfină (de cca 25 ori);
- latența și durata, mai mari, comparativ cu morfină.

Ftox.:

Avantaje:

- potențial euforizant și toxicomanogen ceva mai redus, față de morfină;
- sindrom de sevraj, temperat;
- efectul deprimant respirator nu mai crește cu doza, la dozele mari, evoluând în platou (după o doză limită de cca 0,1 mg/kg); explicația constă în comportamentul ca antagonist miu, la dozele mari.

RA:

- toleranța și farmacodependența sunt de intensitate ceva mai redusă, comparativ cu morfină, dar se instalează relativ rapid; *atenție!* pentru prevenirea unui sindrom de sevraj, tratamentul nu se întrerupe brusc, chiar dacă nu a fost de lungă durată;
- la morfinomani, poate declanșa sindromul de sevraj;
- deprimare respiratorie, *frecventă* (la mai mult 2/3 dintre pacienți) și de durată mai mare, comparativ cu morfină (la doza de 10 mg s.c.);
- sedare cu *somnolență*;
- greață, vomă;
- reacții alergice cutanate (prurit, erupții).

Atenție! deprimarea respiratorie este antagonizată incomplet de către naloxon (probabil datorită legăturii cu receptorii miu, mai stabilă în cazul buprenorfinei).

Fter. și Fgraf.:

Indicații: durere moderată și severă.

Posologie la adult:

- inj. lent (i.m., i.v., epidural, intratecal), 0,3-0,6 mg la 6-8 ore (max. 0,6 mg/l); i.v. (sistem PCA) 0,03-0,2 mg la 10-20 minute;
- s.l., 0,2-0,4 mg la 6-8 ore.

14.4.2. Agoniști κ - Antagoniști μ

PENTAZOCINA

Fcin.:

- absorbție p.o. bună; *Bd p.o., foarte redusă (20%), datorită unui prim pasaj hepatic înalt;*
- biotransformare hepatică, prin oxidarea grupării metil terminal și glucuronoconjugare;
- difuziune prin bariera placentară mai redusă, comparativ cu petidina (*avantaj*);
- timp de înjumătățire relativ scurt ($T_{1/2} = 2-5$ h).

Mecanismul acțiunii analgezice:

- agonist κ (analgezie spinală);
- antagonist μ (agonist parțial);

Fdin:

- analgezic opioid slab (analgezie spinală de tip κ);
- nu produce euforie (antagonist μ), provoacă disforie (agonist κ);
- nu deprimă centrul respirator.

Potența analgezică, de 2-3 ori mai slabă față de morfină. Latența: 30 min. Durata medie (4-6 h).

Ftox:

Avantaje:

- nu induce dependență psihică;
- nu produce deprimare respiratorie.

Interacțiuni: Atenție!

- A nu se asocia cu morfina, deoarece îi antagonizează efectul analgezic cu mecanism supraspinal de tip μ ;
- Nu antagonizează deprimarea respiratorie morfinică, deși este antagonist μ (posibil antagonism μ -2 slab);
- Poate induce sindromul de sevraj, la morfinomani, prin antagonizarea inhibării morfino-mimetice a eliberării neuromediatorilor nociceptivi.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: dureri moderate și severe; dureri postoperatorii; *analgezie la naștere* (nu deprimă centrul respirator)

Posologie, la adult:

- p.o., 25-50 mg, la 4-6 ore; *max. 600 mg.*
- s.c., i.m., i.v. lent, 30 mg, la 4-6 ore (*max.: s.c., i.m., 60 mg/1 iar i.v., 30 mg/1*); i.v. (în sistem PCA) 5-30 mg, la 5-15 min.;
- în travaliu, i.m., 20-30 mg; se poate repeta de 1-2 ori, la 2-3 ore.

Precauții privind modul de utilizare:

- la injectarea intratisulară, se preferă calea i.m., căii s.c., datorită reacțiilor locale de iritație, mai reduse (s.c., indurație, edem, atrofie cutanată).
- administrarea i.v., diluată și lent (rata de 5 mg/min.).

BUTORFANOL

Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.

Fdin.: *agonist κ - antagonist μ (agonist parțial); analgezic intens, cu potență mai mare ca cea a morfinei (de cca 5 ori).*

Ftox.:

- potențial toxicomanogen, relativ ridicat;
- deprimant respirator, mai slab raportat la morfină, la dozele mari;
- sedare, cu *somnolență, frecventă și mai intensă, comparativ cu morfina;*
- greață și vomă;
- reacții alergice cutanate (prurit, urticarie).

Nu declanșează sindromul de sevraj, la morfinomani.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: durere moderată și intensă.

Posologie, la adult: i.m., 1-4 mg la 3-4 ore și i.v., 0,5-2mg.

NALBUFINA

Str. chim.: derivat de morfinan, apropiat structural de morfină.

Fdin.: agonist kappa - antagonist miu; analgezic intens, cu potență relativ similară morfinei.

Latența scurtă: 15 min. (s.c., i.m.) și 2-3 min (i.v); Durata relativ medie: 3-6 ore.

Ftox.:

Avantaje:

- risc de farmacodependență, slab;
- efectul deprimant respirator evoluează în platou, la dozele mari;
- nu influențează TA, semnificativ;
- greață, vomă, rar.

RA de tip morfinomimetic

- risc de farmacodependență, slab;
- poate declanșa sindromul de sevraj, la morfinomani;
- deprimare respiratorie;
- sedare, cu somnolență (frecvent);
- greață, vomă, rar;
- reacții alergice cutanate (prurit, urticarie).

RA proprii: tulburări SNC și vizuale, cu tulburări de limbaj și distorsiunea imaginii corporale.

Fter. și Fgraf.:

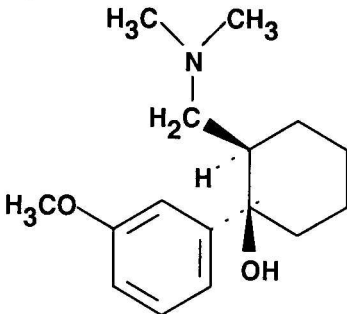
Indicații: durere moderată și intensă.

Posologie, inj., lent:

- Adult, inj. (s.c., i.m., i.v.), 10-20 mg la 3-6 ore (max. 160 mg/zi); i.v. (în sistem PCA), 1-5 mg la 5-15 minute;
- Copii (18 luni-15 ani), inj., lent, 0,2 mg/kg, la 4-6 ore

14.5. MECANISM COMPLEX (Opioid și monoaminergic spinal)

Tip: Tramadol



Tramadol

Fig. I.47. Structura chimică a tramadolului, analgezic cu mecanism complex: opioidergic și monoaminergic spinal

TRAMADOL

Str. chim.: 1-metoxifenil-2-dimetilaminometil-ciclohexanol.

Fcin.:

- absorbție p.o. foarte bună (90%), fapt ce permite o rată a dozelor eficiente pe căile enterală/parenterală aproximativ unitară;
- biotransformare pe două căi: dealkilare oxidativă și glucuroconjugare;
- eliminare renală.

Biotransformarea oxidativă este catalizată de SOMH dependent de citocromul P450:

- izoforma CYP2D6 (ca și codeina), la metabolit activ;
- izoforma CYP3A4 (interacțiuni la asocierea cu inductoare ale activității izoformei CYP3A4)

Atenție! dozele se ajustează în insuficiențele hepatică și renală, precum și la vârstnici.

Mecanismul acțiunii analgezice:

- agonist opioid, central (agonist total slab al receptorilor μ , k , δ);
- mecanism monoaminergic spinal, la nivelul căilor descendente inhibitoare ale durerii;
- inhibă recaptarea serotoninei;
- inhibă recaptarea noradrenalinei (NA), crește concentrația de NA în fantele sinaptice, stimulează receptorii adrenergici presinaptici alfa-2 și induce analgezie.

Ftox.:

Toleranță dobândită: mai redusă (comparativ cu analgezicele clasice cu mecanism agonist opioid miu). *Risc de abuz și de dependență: mic.* Farmacodependență cu sindrom de sevraj a fost raportată după tratament de lungă durată. De aceea este CI întreruperea bruscă a tratamentului.

Efecte secundare de tip opioid:

- cu incidență similară agoniștilor opioizi clasici: greață, vomă (la doze uzuale);
- cu incidență mai scăzută: depresie respiratorie, sedare, constipație (la doze înalte);

Efecte secundare de tip adrenergic: tahicardie, HTA, transpirație (la administrare rapidă i.v.).

Alte efecte secundare: amețeli, confuzie, convulsii (la doze uzuale), halucinații.

Reacții alergice, prin creșterea eliberării de serotonină.

Fepid.: CI.: epilepsie

Interacțiuni:

- Asocierea cu inductoare enzimatică ale izoformei CYP3A4, scade efectul analgezic al tramadolului (de ex. carbamazepina);
- Asocierea cu inhibitoare enzimatică ale izoformei CYP2D6, întârzie biotransformarea tramadolului la metabolitul activ;
- Asocierea cu antidepresive IMAO (risc crescut de potențare a toxicității);
- Asocierea cu antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei (potențare cu accidente vasculare cerebrale);
- Asocierea tramadolului cu medicamente ce cresc activitatea serotoninică induce sindrom serotoninic sever (de ex.: IMAO neselectivi și selectivi IMAO-A, antidepresive triciclice, antidepresive ISRS, petidină, săruri de litiu)

Precauții: boli respiratorii cronice, sarcină.

Fdin.:

Afinitatea pentru receptorii opioizi miu este foarte slabă (de 10 ori mai slabă față de codeină și de 6000 ori față de morfină).

Efectul analgezic este similar cu dextropropoxifen și codeină. Latență scurtă. Durată medie (4-7 h).

Nu suprimă sindromul de abinență la morfinomani.

Dozele analgezice echiactive (Kaye K., Theaker N., 2001):

- în durere postoperatorie și posttraume, tramadol 100 mg i.m. sau i.v. este echiactiv cu morfina 5-10 mg;
- în durere acută sau cronică necanceroasă, tramadol 100 mg p.o. este echiactiv cu asocierea paracetamol și codeină (1000 mg/60 mg).

Fter. și Fgraf.:

Indicație: dureri moderate, acute și cronice; durere ce nu răspunde la analgezice nonopioide și pacienți cărora AINS le sunt contraindicate.

Căi: p.o., s.c., i.m., i.v., rectal. Posologie: 50 - 100 mg / o dată, repetat la 4-6 ore și la 12 ore, în insuficiență renală avansată (Cl creatinină < 30 ml/min.); max. 400 mg / zi la adult și max. 300 mg/zi, la vârstnic.

Monitorizare:

- frecvență respiratorie și cardiacă; hTA;
- constipație spastică; retenție urinară;
- reacții alergice (posibil șoc anafilactic).

15. ANAGEZICE - ANTIPIRETICE (Analgezice neopioide, analgezice nenarcotice)

15.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

15.1.1. Baze fiziopatologice

15.1.1.1. Fiziopatologia durerii

(A se vedea punctul 13.1.1.)

15.1.1.2. Fiziopatologia termoreglării

Homeostazia termică

Este rezultatul echilibrului dintre procesele:

- termogenează (producerea de căldură); 3000 cal. / 24 h, la adult;
- termoliză (pierderea de căldură); 3000 cal. / 24 h, la adult.

Reglarea temperaturii corpului are la bază un act reflex ce implică: receptori termici cutanați (Ruffini pentru cald și Krause pentru rece), căi nervoase aferente, centrii termoregulatori, căi nervoase eferente, mecanisme efectoare (metabolismul energetic tisular, mai ales din mușchi și ficat; transpirația; tahipnee; reglarea diametrului vascular cutanat; radiație, convecție, conducție).

Centrii termoregulatori controlează:

- termogeneza (centrul parasimpatic, din hipotalamusul posterior);
- termoliza (centrul simpatic, din hipotalamusul anterior).

Tulburările termoreglării:

- hipotermia (prin răcire excesivă, intoxicații);
- hipertermia (prin încălzire excesivă); forme: șoc caloric, șoc solar;

Febra reprezintă:

- creșterea temperaturii corpului, datorită funcționării centrilor termoreglării la un nivel superior celui normal fiziologic, dar cu păstrarea echilibrului dintre termogenează și termoliză;
- reacție nespecifică de apărare a organismului față de un agent nociv;
- pericol pentru desfășurarea normală a proceselor biologice (aparatură cardiovasculară, SNC) când este prea mare.

Tipuri de febră, funcție de cauză:

- infecțioasă; de resorbție; de dehidratare; toxică (proteine, pirogeni, substanțe chimice).

15.1.2. Definiție

Analgezicele-antipiretice sunt medicamente ce diminuează sau suprimă durerea și combat febra.

15.1.3. Clasificare

a) Clasificare, funcție de **structura chimică**:

DERIVAȚI DE ACID SALICILIC: **acid acetilsalicilic**, acetilsalicilat de lizină, salicilamida, diflunisal, benorilat (= esterul acidului acetilsalicilic cu paracetamol).

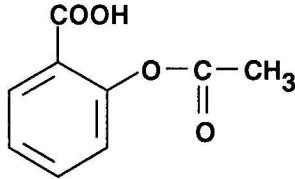
DERIVAȚI DE PIRAZOLONĂ: fenazona, aminofenazona, noraminofenazona (**metamizol**), propifenazona, salipirina;

DERIVAȚI DE p-AMINOFENOL: fenacetina, **paracetamol** (acetaminofen);
 DERIVAȚI DE CHINOLINA: glafenina.

b) Clasificare, funcție de **eficacitatea relativă** (ordine descrescătoare):

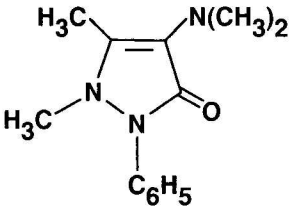
- **analgezică**: **metamizol**, acid acetilsalicilic, paracetamol;
- **antipiretică**: aminofenazona, acid acetilsalicilic, paracetamol;
- **antiinflamatoare**: acid acetilsalicilic, aminofenazona;
- **antispastică musculotropă**: **metamizol**, propifenazona.

derivați de acid salicilic

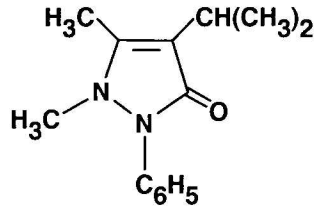


Acid acetilsalicilic

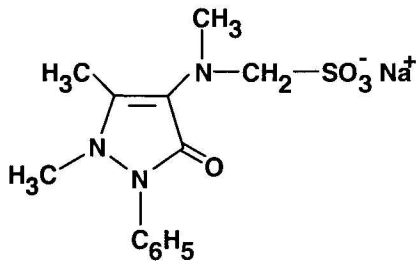
derivați de pirazonă



Aminofenazona

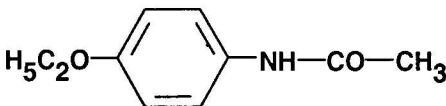


Propifenazona

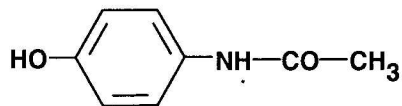


Noraminofenazona (Metamizol)

derivați de p-aminofenol



Fenacetina



Paracetamol (Acetaminofen)

Fig. I.48. Structurile chimice ale principalelor analgezice antipiretice

15.1.4. Farmacodinamie

Acțiunile farmacodinamice principale, utile în terapeutică, de intensitate variabilă funcție de grupa chimică, semnalate la analgezicele -antipiretice, sunt:

- analgezică;
- antipiretică;
- antiinflamatoare;
- antispastică.

Nu au acțiune sedativă sau euforizantă.

15.1.4.1. Acțiunea analgezică

Mecanism:

- *central*, la nivel talamic, ridicând pragul percepției durerii;
- *periferic*, analgezic și antiinflamator, de inhibare a biosintezei de prostaglandine (PG) implicate în nocicepție și inflamație; PG potențează mediatorii algici periferici (bradikinină, serotonină)

Prostaglandinele (ca PGE_1 și PGE_2) cresc sensibilitatea terminațiilor nervoase senzitive (nociceptorilor), precum și eliberarea de substanță P, provocând hiperalgie.

Eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare în durerile somatice (nevralgii, artralгии, cefalee).

15.1.4.2. Acțiunea antipiretică

Antipireticele reduc febra; nu sunt hipotermizante (nu scad temperatura normală).

Mecanism: readuc la normal nivelul funcțional ridicat al centrilor termoregulatori; consecința: stimularea mecanismelor de *termoliză* (transpirație, vasodilatație periferică etc).

Mecanism molecular: inhibarea biosintezei de PGE_2 , cu efect pirogen la nivel central hipotalamic.

15.1.4.3. Acțiunea antiinflamatoare

Mecanism: inhibarea biosintezei de prostaglandine inflamatorii (PG), prin *inhibarea ciclooxigenazei (COX)*.

COX este o enzimă membranară care există în două izo-forme:

- COX-1 constitutivă;
- COX-2 constitutivă și inductibilă.

a) *COX-1 este izo-forma constitutivă*, prezentă în toate țesuturile și care intervine în biosinteza de prostaglandine cu roluri fiziologice benefice, de protecție. Astfel sunt:

PGI_2 (anti-trombogenă, anti-aterosclerotică, citoprotectoare); PGE_2 (bronhodilatoare, citoprotectoare gastrică, natriuretice). Inhibarea de COX-1 reprezintă un mecanism generator de efecte secundare nedorite.

b) COX-2 este izo-formă constitutivă numai în unele țesuturi (plămâni, rinichi, măduva spinării). *COX-2 este însă și inductibilă* în toate țesuturile, în prezența unor stimuli externi proinflamatori (microorganisme, citokine și leziuni tisulare). COX-2 inductibilă este implicată în biosinteza de prostaglandine cu rol inflamator și hiperalgic, atât la

nivel periferic, cât și la nivel medular. Astfel sunt: $\text{PGF}_{1\alpha}$ și PGE_1 . Inhibarea de COX-2 reprezintă mecanismul acțiunii antiinflamatoare a analgezicelor - antipiretice și a altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

15.1.4.4. Acțiunea antispastică

Mecanism: musculotrop. (A se vedea la Secția VII: Antispastice).

15.1.5. Farmacotoxicologie

Nu produc euforie, toleranță, farmacodependență, toxicomanie; deprimare respiratorie.

Sensibilizarea și reacțiile alergice sunt încrucișate în grupele analgezicelor-antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Efectele secundare sunt specifice fiecărei grupe chimice.

15.1.6. Farmacoterapie

De primă alegere: acidul acetilsalicilic și paracetamol.

Utilizare, în general sub formă de *asocieri*:

- analgezice neopioide, din diferite grupe chimice, pentru sinergism de adiție, dar cu reducerea dozelor și deci a RA specifice;
- analgezice neopioide + codeină (potențarea analgeziei) + fenobarbital (efect sedativ) + cafeină (vasoconstrictor, util în cefalei vasculare).

Indicații:

- a) Indicații pentru *acțiunea analgezică* (potențată de acțiunea antiinflamatoare):
 - nevralgii; artralgii; mialgii; cefalee; dismenoree;
 - afecțiuni ortopedice (fracturi, luxații, entorse);
 - dureri postoperatorii moderate;
- b) Indicații bazate pe acțiunile analgezică și *antispastică*:
 - colici (intestinale, biliare, renale); dismenoree;
- c) Indicații pentru acțiunile analgezică - *antipiretică* - antiinflamatoare:
 - infecții virale acute ale căilor respiratorii, cu febră;
 - infecțiile microbiene, cu febră mare (asociate la tratamentul etiotrop antimicrobian);

15.2. DERIVAȚI DE ACID SALICILIC

Reprezentanți: acid acetilsalicilic (AAS), acetilsalicilat de lizină, diflunisal, benorilat.

ACID ACETILSALICILIC

Fcin.:

Absorbție p.o. relativ bună, majoritar la nivelul stomacului și duodenului superior.

Un prim pasaj intestinal și hepatic redus, cu o biodisponibilitate peste medie (cca. 68%)

Biodisponibilitatea p.o. este în funcție de forma fizică și forma farmaceutică:

- *forme polimorfe:* forma I (cristalizată din etanol) realizează C_p duble față de forma II (cristalizată din n-hexan);

- *comprimatele efervescente* dau Cp dublă față de comprimatele obișnuite.

Formele enterosolubile realizează: o absorbție întârziată, Cp mai scăzute și Cp maximă la un timp de cca. 6 ore (față de cca. 1 oră în cazul formelor obișnuite gastro-solubile).

Alimentele întârzie absorbția gastro-intestinală.

Biotransformarea prin hidroliza funcției ester, la acid acetic și acid salicilic, este catalizată de către esterazele intestinale, hepatice și sanguine. În timpul primului pasaj intestinal și hepatic, AAS este hidrolizat puțin. În sânge este repede hidrolizat. T_{1/2} al AAS la salicilat este foarte scurt (T_{1/2} cca. 15 min.).

Nivelurile plasmatiche de salicilat sunt bine corelate cu efectele farmacodinamice și efectele adverse de supradozare (**tabelul I .18**).

TABELUL I. 18

Corelația concentrațiilor plasmatiche de salicilat
cu tipul de efecte farmacodinamice și farmacotoxicologice ale AAS
(datele după Stroescu V, 2001)

Salicilat (mcg/ml)	Efecte	
	Tip	Clinice
~ 60 100-300	farmacodinamice	analgezice – antipiretice antiinflamatorii
> 200 > 300	RA toxice	RA minore RA majore
> 450	intoxicație	tulburări metabolice grave

Salicilatul este în continuare biotransformat în ficat, pe trei căi:

- prioritar, prin *glicinoconjugare*, la acid saliciluric;

- *glucuronoconjugare* la fenolglucuronidă și acilglucuronidă;

- în mică măsură, *hidroxilare* la acid gentizic (acid 2, 5 dihidroxibenzoic), metabolitul activ.

T_{1/2} al salicilatului este relativ scurt (T_{1/2} = 2 – 4 ore), la dozele de AAS mici și medii.

Atenție! Cinetica de biotransformare a salicilatului este de ordinul 2, de tip Michaelis-Menten, realizându-se cinetica de saturare a sistemelor enzimatiche, chiar la dozele medii, analgezice-antipiretice, de AAS. Aceasta deoarece glicinoconjugazele și fenolglucuronoconjugazele au capacitate enzimatică limitată. Capacitatea maximă de biotransformare corespunde unei concentrații plasmatiche de salicilat (Cp cca. 50 mcg/ml) inferioare celei realizate de dozele analgezice-antipiretice de AAS (Cp cca. 60 mcg/ml). Consecința constă într-o corelație nu directă, ci inversă, între dozele de AAS și vitezele de biotransformare, respectiv clearance-urile salicilatului, cu un salt anormal al timpului de înjumătățire al salicilatului (T_{1/2} = 15 – 30 ore) la dozele mari antiinflamatoare (**tabelul I .19**).

TABELUL I. 19

Corelația dozelor de AAS cu timpul de înjumătățire (T_{1/2})
(datele după Stroescu V, 2001)

7	T _{1/2} (h)
0,3-0,6	2-4
3-4	15-30

Din punct de vedere clinic, gravitatea rezultă din faptul că, la dozele terapeutice mari, o creștere relativ mică a dozelor de AAS poate antrena o creștere neproportională masivă a concentrațiilor plasmatice de salicilat, cu riscul atingerii zonelor de Cp toxice de salicilat, fără o reală supradozare absolută. În consecință, la tratament cu doze mari de AAS, monitorizarea pe criteriul farmacocinetic poate fi de utilitate reală.

Transportul în sânge al AAS se face în formă liberă și în formă legată de albumine, în proporții relativ egale (de cca. 50%).

Metabolitul salicilat este legat de albuminele plasmatice într-un procent înalt (80-95%), la dozele terapeutice de AAS, inclusiv la dozele mari antiinflamatoare.

Atenție! La concentrațiile toxice de salicilat (peste 400 mcg/ml), procentul de legare al salicilatului de către albuminele plasmatice se reduce mult (la cca. 50%). În aceste condiții, forma liberă de salicilat se ridică la cca. jumătate din concentrația plasmatică de salicilat, depășind cu mult capacitatea de saturație a sintetazelor și fiind disponibilă pentru difuziune în țesuturi, cu efecte toxice grave.

Procentul de legare al salicilatului de albuminele plasmatice este redus semnificativ și în alte situații: hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, precum și la asocierea cu alte medicamente care circulă legate de albuminele plasmatice în procent ridicat (alte AINS-uri etc.).

Difuziunea și distribuția au loc la nivelul tuturor țesuturilor, dar inegal. Difuziunea prin bariera hematoencefalică este semnificativă, dar lentă. Difuziunea prin placentă este rapidă, cu RA la făt.

Atenție! În intoxicația acută, în perioada secundă, de acidoză metabolică, este favorizată difuziunea în țesuturi, inclusiv în creier (datorită creșterii la pH acid, a proporției de formă neionizată), cu accentuarea fenomenelor toxice, spre deosebire de perioada primară de alcaloză respiratorie, când este favorizată eliminarea.

Eliminarea se face pe cale renală (filtrare glomerulară și secreție tubulară activă), sub formă de metaboliți, predominant acid saliciluric (respectiv 70 % acid saliciluric, 20 % glucuronizi și 3 % salicilat, pentru 1 g AAS și la pH=5).

Procentul de salicilat nebiotransformat și eliminat urinar crește cu doza de AAS, datorită saturării sistemelor enzimatică precum și cu pH-ul urinei (**tabelul I.20**).

TABELUL I. 20

Corelația procentului de salicilat excretat urinar cu doza de AAS și pH-ul urinar (datele după Stroescu V, 2001)

Doza de AAS (g)	pH-ul urinar	Salicilat în urină (%)
1	5	3
	7	25
3	5	50
	8	80

Fdin.:

Acțiuni farmacodinamice:

- *analgezic moderat* (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biosintezei de PGE₁, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente, la acțiunea alogenă a histaminei și bradikininei);

- *antipiretic* moderat (mecanism hipotalamic);
- *antiinflamator, antireumatic, puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatoare, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inductibile tip COX-2);
- *antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA₂ proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1);
- uricozuric, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cca 2 g / zi); hipocolesterolemiant; hipoglicemiant;

Ftox.:**a) Efecte secundare****Aparat digestiv:**

- *efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGI₂ și respectiv PGE₂ citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la uleroși;
- *microhemoragii gastrice* (la 1 - 3 g / zi);

Sânge:

- hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;
- hiperagregare plachetară, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI₂ antiagregante, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.

Aparat respirator:

- bronhoconstricție, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE₂ bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

Aparat renal:

- reducerea filtrării glomerulare (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE₂ vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină*;

SNC și analizatori:

- *euforie*;
- tulburări de echilibru și auditive; *acufene* (zgomote în urechi);

b) Reacții alergice mai frecvente pe teren alergic:

- erupții cutanate (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie;
- edem angioneurotic și laringian; șoc anafilactic.

Atenție! Sensibilizare încrucișată, în grupa AINS.

c) Sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copiii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită).

Intoxicația acută:

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație);
- ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO₂);
- convulsii, delir;
- deces la copil (la 10 g AAS).

Fepid.:**CI:**

- ulcer gastro-duodenal; astm bronșic;
- diateză hemoragică;

- sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);
- alergie la salicilați;
- *CI înainte de o intervenție chirurgicală (cu min. o săptămână).*

Fter. și Fgraf.:**Indicații:**

- alții moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);
 - febră de etiologie diversă (proces inflamatorii, infecții microbiene și virale acute)
- atenție!* excluse infecțiile virale, la copii sub 4 ani;
- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);
 - afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

Timpul optim de administrare raportat la mese. Adminstrarea AAS în formele obișnuite *gastrosolubile* se face:

- între mese, în administrare ocazională;
- după mese, la administrări repetate sau dacă apar efecte de iritație gastrică (pirozis, epigastralgie).

Administrarea în forme *enterosolubile* se face între mese, netriturate și nemestecate.

Posologie, p.o.:

- Ca analgezic și antipiretic, la adult, 0,5 g (0,350-0,650 g) de 4-6 ori/zi, iar la copii, 65 mg/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;
- Ca antiinflamator, la adult, 3-5 g (2,5-5,5g)/zi, în 3-5 prize, iar la copii, 100 mg (90-130mg)/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;
- Ca antiagregant plachetar, la adult, 0,1-0,3 g odată/zi sau 0.3-0,5 g la 2-3 zile;
- În profilaxia infarctului de miocard, 0,3 g (0,160-0,325 g)/zi;
- În RPA (reumatism poliarticular acut), la copil, doza de atac de 0,1 g/kg/zi, fracționat la 4-6 ore, timp de 20-30 zile, apoi 2/3 din doza de atac, timp de 10-20 zile și 1/2-1/3, timp de 30-40 zile.

Atenție! CI: ca antipiretic, la copii cu viroze febrile (gripă, varicelă), deoarece poate induce sindromul Reye.

Atenție! CI automedicația continuă, mai mult de 10 zile la adult și mai mult de 5 zile la copil.

Monitorizarea RA:

- tinitus (zgomote în urechi);
- melenă (scaun negru, moale, lucios);
- sângerări (gingivoragii, echimoze).

Interacțiuni:

- băuturile alcoolice potențează tendința la microhemoragii;
- AINS potențează efectele secundare consecutive inhibiției COX-1 (gastrice, respiratorii, renale); asocierea AAS cu AINS este CI.

Influențarea testelor de laborator: pH, colesterol, acid uric, etc.

DIFLUNISAL

Struct. chim.: derivat fluorurat al acidului acetilsalicilic.

Profil farmacologic: asemănător AAS.

Fcin.:

- absorbție p.o. bună;

- legare de proteinele plasmatic, în procent foarte înalt (99%), cu timpul de înjumătățire plasmatic peste mediu ($T_{1/2} = 8-12$ h) și durată de acțiune relativ lungă, ce permite administrarea la intervale de 12 ore; *atenție!* posibilă acumulare;
- proces de epurare hepatică, cu cinetică de tip Michaelis-Menten, de saturație; *atenție!* timpul de înjumătățire relativ lung ($T_{1/2} = 8 - 12$ h) poate fi prelungit mult (până la 20 de ore), la doze mari.

Fdin.:

- analgezic și antiinflamator mai potent ca AAS;
- antipiretic mai slab.

Avantaj! durata relativ lungă de acțiune.

Ftox.:

- tulburări gastrointestinale și hemoragii digestive, mai puțin frecvente față de AAS;
- tinitus, rar, la doze mari;
- reacții alergice (erupții cutanate, astm).

Fepid.:**CI:**

- ulcer gastroduodenal; astm bronșic;
- diateze hemoragice;
- insuficiență renală gravă;
- hipersensibilitate la salicilați;
- sarcină, alăptare.

Interacțiuni : potențarea efectelor anticoagulantelor impune prudență la asociere, cu reducerea dozei de anticoagulant oral cumarinic.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- durere de intensitate moderată;
- afecțiuni reumatismale inflamatorii (artrită reumatoidă, osteoartrită), în tratamente de durată.

Posologie:

- Ca analgezic, doză de atac de 1 g și doze de întreținere de 0,5 g la 12 ore (max. 1,5 g/24 ore);
- Ca antiinflamator, 0,5 – 1 g/zi, în 1-2 prize.

ACETILSALICILAT DE LIZINĂ

Prop. fiz.-chim.: prodrug al AAS, cu hidrosolubilitate crescută, comparativ cu AAS.

Fcin.:

- biotransformare prin hidroliză, la AAS activ și lizină; AAS urmează biotransformarea la salicilat;
- timpul de înjumătățire mediu ($T_{1/2} = 3 - 9$ h);
- la doză echivalentă cu 1 g AAS, salicilemia este ridicată (peste 200 mcg/ml) pe o durată medie de aprox. 6 ore, corespunzând efectelor intense analgezice-antipiretice și antiinflamatoare; se menține apoi la un nivel (de 120 mcg/ml) corespunzător unor efecte intense analgezice-antipiretice și semnificative antiinflamatoare.

Profil Fdin. și Ftox. similar cu AAS.

Avantaj: este bine tolerat gastric și nu provoacă hemoragii gastrice.

Fter. și Fgraf.: Indicații: similare cu AAS.

Posologie p.o., ca analgezic-antipiretic:

- *adulți*, 0,5 – 1 g la 4-6 ore (max. 3 g/zi la adult și max. 2 g/zi la vârstnic);
- *copii*, 12-15 ani (40 – 50 kg), 0,5 g la 4 – 6 ore (max. 2 g/zi); 6 – 10 ani (20 – 30 kg), 0,25 g la 4 – 6 ore (max. 1 g/zi); 6 luni – 2 ani (8 – 12 kg), 0,1 g la 4 – 6 ore (max. 0,5 g/zi).

15.3. DERIVAȚI DE PIRAZOLONĂ

AMINOFENAZONA

Fcin.:

- absorbție p.o. rapidă și completă; difuziune rapidă în țesuturi;
- biotransformare hepatică, majoritar prin N-demetilare (40%) și apoi N-acetilare;
- T_{1/2} scurt (T_{1/2}= 3-5 ore)

Metabolitul acid rubazonic colorează urina în brun-roșcat, simulând hematurie.

Fdin.:

- analgezic și antipiretic mai intens decât acidul acetilsalicilic;
- antiinflamator moderat;
- antispastic moderat (cu mecanism miotrop).

Ftox.:

- alergii (erupții cutanate);
- tulburări sanguine (leucopenie, agranulocitoză; anemie hemolitică, anemie aplastică);
- *cancer gastric* (prin biotransformare la nitrozamine cancerigene, în stomac, prin reacție cu alimentele în prezența HCl) ----> retragerea din consum în unele țări sau diminuarea prescrierii în alte țări ca România.

Fepid.:

CI:

- alergie la pirazolone; leucopenie.

Precauții: utilizare limitată. *A fost retrasă din uz, în multe țări.*

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- dureri de intensitate moderată, de toate tipurile;
- febră de etiologie diversă;
- colici abdominale.

Posologie p.o. și i.r.: 0,3-0,6 g de 2-4 ori / zi (max. 2 g/zi).

Asocierile fixe tipizate, cu alte analgezice - antipiretice, prezintă avantajul dozelor reduse: 0,1-0,2 g/1.

METAMIZOL (NORAMINOFENAZONA)

Fdin. și Ftox.:

Profil farmacodinamic și farmacotoxicologic asemănător cu aminofenazona.

Deosebiri:

- analgezic și antispastic mai intens; utilizat p.o și i.m.;
- antipiretic slab; antiinflamator ne semnificativ;
- nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA cele mai frecvente:

- agranulocitoză;
- noduli locali, la injectare i.m.

Fter. și Fgraf:

Indicații:

- dureri moderate și intense, de toate tipurile (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee, dismenoree, colici renale și biliare) inclusiv postoperatorii;
- colici (biliare, renale), dismenoree.

Posologie

- *p.o., la adult*, 0,5 g de 2-3 ori /zi (max. 3 g/zi); *la copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 mg de 2-3 ori /zi;
- *i.r., la adult*, 1 g de 2-3 ori /zi; *la copii* (1-15 ani), 0,3 g de 1-3 ori /zi;
- *i.m., la adult*, 0,5-1 g de 1-3 ori /zi.

PROPIFENAZONA

Fdin. și Ftox.:

Profil farmacodinamic și farmacotoxicologic similar aminofenazonei.

Deosebiri:

- antiinflamator slab;
- *avantaj!* nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA semnalate: reacții alergice ușoare, rar (erupții cutanate) și severe foarte rar (sindrom Stevens - Johnson, șoc anafilactic).

CI: porfirie.**Fter. și Fgraf.:**

Indicații similare aminofenazonei.

Posologie: p.o.,i.r., la adult, 100-300 mg de 3 ori /zi

15.4. DERIVAȚI DE p-AMINOFENOL

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Este *metabolitul activ al fenacetinei*.**Fcin.:**

Absorbție p.o. rapidă și aproape completă; efect al primului pasaj hepatic redus;

Bd. p.o. înaltă (88%);

Biotransformare hepatică, pe trei căi:

- N-dezacetilare;
- conjugare la gruparea fenolică (glucurono- și sulfoconjugare, în procente de 60%, respectiv 35%). Atenție! la copiii până în 2 ani, glucuronoconjugarea este lentă și incompletă;
- oxidare de către SOMH, la N-acetil-benzochinonimină, metabolit foarte reactiv, responsabil de toxicitatea hepatică și renală; acest metabolit este anihilat prin legarea de grupările -SH ale glutatationului; la doze mari de paracetamol, capacitatea de detoxifiere a glutatationului este depășită și metabolitul toxic se leagă covalent de grupările -SH ale proteinelor hepatice, inducând citoliză hepatică;

Legare de proteinele plasmatică, semnificativă dar variabilă (20 – 50%);

Difuziune și distribuire largă (inclusiv prin bariera hematoencefalică);

Timp de înjumătățire scurt (*T1/2 aprox. 2 ore*);

Concentrația plasmatică, corespunzătoare afectării semnificative a ficatului, este: Cp>200 mcg/ml după 4 ore de la ingestie și Cp>50 mcg/ml după 12 ore

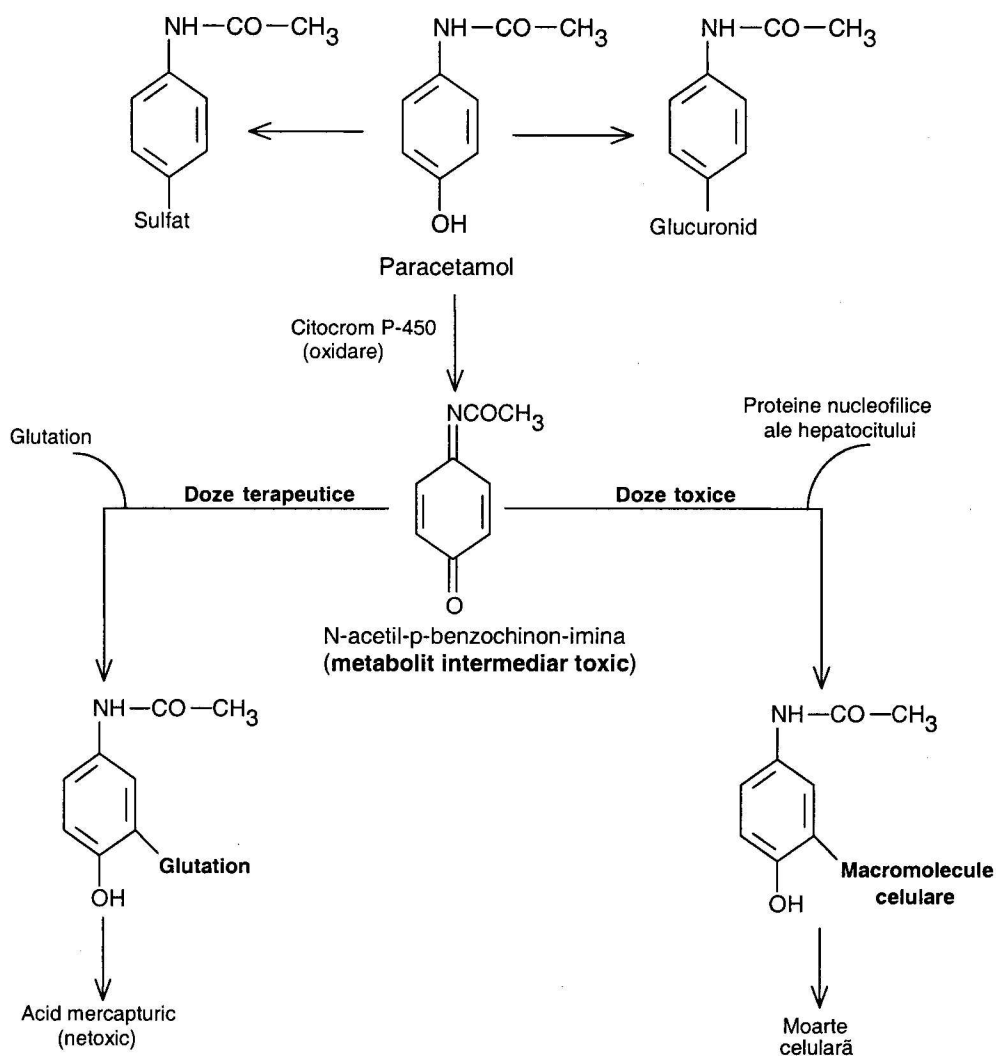


Fig. I.49. Schema căilor de biotransformare a paracetamolului (acetaminofen) (după Mycek J. Mary și colab., 1997, Rang H.P. și colab . .1999; modificat)

Fdin.:

- analgezic și antipiretic moderat;
- nu este antiinflamator.

În doză unică, eficacitate analgezică comparabilă cu AAS.

Ftox.:

RA posibile la doze mari:

- methemoglobinizant slab (efect puternic la indivizi cu enzimopatie de NADH - methemoglobin - reductază);
- trombocitopenie, rar; purpură trombocitopenică;
- toxicitate hepatică, la doze mari (citoliză hepatică, hepatită acută prin leziuni necrotice);

- toxicitate renală, la doze mari (nefrită interstițială, necroză tubulară, insuficiență renală cronică)
- rabdomiolize (= destrucții ale mușchilor striati);
- erupții cutanate (eritem pigmentat fix, prurit); cosensibilizare cu sulfonamide și procaină.

Intoxicația acută (la doze duble față de cele maxime de 3 g / zi):

Semne și simptome: necroză acută hepatică, cu dureri în hipocondrul drept; hepatomegalie; icter; GOT crescut; edem cerebral, encefalopatie.

Latența este de 1-2 zile pentru semnele clinice și cca 1 săptămână pentru insuficiența hepatică. 20 % din cazuri duc la deces. Efect letal la 25 g/zi.

Antidot specific: acetilcisteina, administrată în primele 12 ore.

Tratamentul intoxicației acute, cu antidotul N-acetilcisteina, urmează următoarea schemă: inițial 150 mg/kg în 200 ml sol. glucozată izotonică, în timp de 15 min; apoi 50 mg/kg în 50 ml, timp de 4 ore și 100 mg/kg în 1000 ml, timp de 16 ore.

Fepid.:

CI: insuficiență hepatică și renală;

Precauții: durata tratamentului peste 5 zile, numai cu avizul medicului.

Atenție! A nu se lăsa la îndemâna copiilor, în special preparatele pentru copii (suspensii interne, comprimate masticabile).

Interacțiuni:

- hepatotoxicele (alcool, izoniazidă, rifampicină, fenotiazine etc.) potențează toxicitatea hepatică a paracetamolului; CI asocierea;
- inductoarele enzimatice (barbiturice etc.) grăbesc biotransformarea paracetamolului la metabolitul hepatotoxic; asociere CI sau cu precauție.

Fter. și gfrag.:

Indicații (ca analgezic-antipiretic, singur sau în asociații cu alte analgezice-antipiretice):

- algii ușoare și moderate (nevralgii, mialgii, cefalee, dismenoree);
- febră de etiologie diversă (infecții microbiene și virale);
- antipiretic de elecție la copii mici, în viroze (caz în care AAS este CI, deoarece poate precipita sindromul Reye);
- dureri reumatice.

Posologie:

- *p.o., la adulți,* 0,5-1 g de 2-4 ori /zi (max. 4 g /zi); *la copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 g de 2-3 ori /zi;
- *i.r., la adulți,* 1g de 2-3 ori /zi; *la copii* 7-15 ani, 0,375 g de 1-3 ori /zi, 3-7 ani, 0,25 g de 1-2 ori/zi; 1-3 ani, 0,125 g de 1-3 ori/zi; 6-12 luni, 0,06 g de 2-3 ori/zi; 0-6 luni, 0,04 g de 1-3 ori/zi;
- *i.m., la adult,* 1 g de 1-2 ori /zi.

O posologie pediatrică, corelată pe intervale mai mici de vârstă, este prezentată în tabelul I.21.

Monitorizare: funcția hepatică, periodic, în tratament de lungă durată.

TABELUL I. 21

Posologia acetaminofenului (paracetamol) la copii
(datele după Lippincott's Nursing Drug Guide, 1996)

Vârsta	Doza (mg)/l *	Vârsta	Doza.(mg)/l *
0-3 luni	40	4-5 ani	240
4-11 luni	80	6-8 ani	320
1-2 ani	120	9-10 ani	400
2-3 ani	160	11 ani	480

* Nr. de doze/24h = 4 (max.5)

16. ANTIMIGRENOASE

16.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

16.1.1. Baze fiziopatologice

Migrena este un tip particular de cefalee vasculară pulsatilă, frecvent unilaterală, repetitivă, a cărei etiopatogenie este încă incomplet cunoscută. Se estimează că un procent de 10-20% din populație suferă de migrenă (Perutka S. J. 1996). Au fost emise următoarele teorii:

- **Teoria vasculară:** Tulburări vasospastice însoțesc atacurile migrenoase. Vasoconstricția cerebrală survine în faza prodromală și este urmată de vasodilatație plegică pulsatilă în faza de cefalee (Wolff, 1940, 1987; cit. Goodman&Gilman, 1996). Corespunzător, debitul sanguin este redus și respectiv crescut (Lance, 1981; cit. Goodman&Gilman, 1996). În faza de debut a migrenei (faza prodromală) se instalează vasoconstricția arterelor intra- și extracraniene; are loc agregarea plachetară, cu eliberare de 5-HT, care intensifică vasoconstricția. Scăderea fluxului sangvin produce hipoxie și acidoză, cu creșterea sensibilității nociceptorilor. Faza de cefalee propriu-zisă este caracterizată de vasodilatația pulsatilă a arterelor intra- și extracraniene, în special a arterei carotide, pe fondul epuizării excesului de 5-HT, conducând la stimularea terminațiilor nervoase arteriale.
- **Teoria anomaliilor în transmisia serotoninergică:** Nivelurile de 5-HT din plasmă și plachetele sangvine variază în cursul unei crize de migrenă. Nivelurile crescute de 5-HT din faza prodromală potențează vasoconstricția prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} de la nivel vascular. Tot 5-HT este responsabilă de fenomenele inflamatorii, cu creșterea permeabilității vasculare și apariția infiltratelor perivascularare, precum și de sensibilizarea nociceptorilor din vase. Scăderea ulterioară a 5-HT, prin epuizare, determină vasodilatația pulsatilă, cu apariția durerii.
- **Teoria depresiei corticale autopropagate** (Olsen, 1985; cit. Goodman & Gilman, 1996) evidențiază inhibarea activității electrice corticale, ca răspuns la stimuli nocivi.

Tipuri clinice de migrenă (după clasificarea dată de IHS; Goodman&Gilman, 1996)

- **migrena comună (fără aură)** – durere pulsatilă, de obicei unilaterală, asociată cu greață, vomă, foto- și fonofobie, poliurie, diaree;
- **migrena clasică (cu aură)** – criza dureroasă este precedată de fenomene neurologice prodromale, care poartă denumirea de *aură*, obișnuit vizuale, cu senzație de lumină scânteietoare (scotoame scintilante), dar pot implica și tulburări senzoriale sau motorii, cu parestezii unilaterale;
- **cefaleea de tip cluster (ciorchine)** se manifestă prin atacuri de scurtă durată de cefalee unilaterală, extrem de severă, care apar grupat, uneori chiar la aceeași oră din zi, pe parcursul câtorva săptămâni, pentru ca apoi să reapară după luni sau ani.

16.1.2. Baze farmacologice

16.1.2.1. Definiție

Antimigrenoasele sunt substanțe medicamentoase folosite în tratamentul acut al migrenei (calmarea crizei dureroase) sau în profilaxia crizelor.

16.1.2.2. Clasificare

În funcție de mecanismele de acțiune și criteriul farmacoterapeutic, antimigrenoasele se clasifică astfel:

a) Antimigrenoase folosite în criza de migrenă:

- Agoniști parțiali și antagoniști neselectivi ai receptorilor adrenergici alfa (alfa-1 și alfa-2) și serotoninergici 5-HT₁: alcaloizi peptidici din cornul secarei și derivați dihidrogenați (ergotamina, dihidroergotamina);

- Agoniști serotoninergici selectivi ai autoreceptorilor presinaptici 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B}: triptani (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan);
- b) Antimigrenoase folosite profilactic:
 - antagoniști serotoninergici (metisergidă, ciproheptadin, oxetoron);
 - antidepressive triciclice (amitriptilină, nortriptilină);
 - IMAO (fenelzină, izocarboxazid);
 - blocante ale canalelor de calciu (fenelzină, verapamil, diltiazem, nifedipina, nimodipina);
 - β blocante adrenergice (propranolol, timolol, atenolol, metoprolol);
 - simpatolitice agoniști α₂ presinaptici (clonidina).

16.1.2.3. Farmacodinamie

Ipoteze privind mecanismul de acțiune al antimigrenoaselor de criză:

În patogenia migrenei, se consideră că evenimente declanșatoare necunoscute conduc la dilatarea anastomozelor arteriovenoase carotidiene intracraniene. 4/5 din sângele transportat de carotidă este șuntat prin aceste anastomozări, către pielea capului și urechi, îndepărtând sângele din patul capilar, cu apariția ischemiei cerebrale și a hipoxiei. Antimigrenoasele închid această șuntare prin vasoconstricția anastomozelor și restabilesc fluxul sangvin normal în teritoriul intracranian, acționând în principal asupra receptorilor presinaptici 5-HT_{1D} sau/și 5-HT_{1B} (Boer și colab., 1991; cit. Goodman&Gilman, 1996).

Receptorii 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B} funcționează ca receptori presinaptici, autoreceptori, ce controlează eliberarea în fantă a 5-HT și a altor neuromediatori proinflamatori. Stimularea lor conduce la scăderea eliberării în fantă a 5-HT. Sunt receptori situați la nivelul terminației axonale presinaptice, a căror activare conduce la inhibarea AC, cu scăderea AMP_C. Antimigrenoasele, agoniști ai acestor receptori 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B}, pot inhiba eliberarea 5-HT și a altor neuromediatori proinflamatori, în fantele sinaptice și în teritoriul perivascular (Moskowitz 1992).

Cu cât selectivitatea pentru receptorii 5-HT_{1D} este mai mare, cu atât crește specificitatea acțiunii; astfel, triptanii, care sunt agoniști selectivi ai receptorilor 5-HT_{1D}, sunt antimigrenoase eficiente, cu mai puține reacții adverse față de alcaloizii din ergot (Tabelul I.22)

TABELUL I.22

Afinitatea dihidroergotaminei și sumatriptanului pentru receptorii serotoninergici, adrenergici și dopaminergici și selectivitatea pentru receptorii 5-HT_{1D} (datele după Peroutka S. J., 1996)

Receptori	Ki (nM)*	
	Dihidroergotamina	Sunatriptan
Serotoninergici		
5-HT _{1D}	0,55	6,7
5-HT _{1A}	0,83	120
5-HT _{1B}	6,2	35
5-HT _{1E}	8,8	920
5-HT _{2C}	39	> 10000
5-HT _{2A}	78	> 10000
5-HT ₃	> 10000	> 10000
Adrenergici		
alfa-1	6,6	> 10000
alfa-2	3,4	> 10000
beta	960	> 10000
Dopaminergici		
D ₁	700	> 10000
D ₂	98	> 10000
Alți receptori		
muscarinici	> 10000	> 10000
benzodiazepinici	> 10000	> 10000

* Ki (nM) = puterea de competiție cu radioliganzii pentru receptorii umani clonați

16.1.2.4. Farmacoterapie

Farmacoterapia migrenei se face *în trepte*, în funcție de intensitatea și frecvența crizelor.

- **Migrena ușoară** (cefalee pulsatile ocazionale, cel mult un atac pe lună, ce durează 4-8 ore și nu împiedică desfășurarea activității bolnavului):
 - analgezice-antipiretice, singure sau în combinații (acid acetilsalicilic, paracetamol, ibuprofen, naproxen) ± barbiturice cu durată scurtă sau medie (butalbital) ± cofeină ± vasoconstrictor simpatomimetic;
 - antiemetice pentru combaterea stării de vomă ce poate însoți migrena (metoclopramid, proclorperazina, prometazina, dimetinden).
- **Migrena moderată** (atacuri moderate sau severe, cel puțin o dată pe lună, cu durată 4-24 de ore, însoțite de greață și vomă, care împiedică desfășurarea normală a activității subiectului):
 - combinații de analgezice-antipiretice ± opioide slabe (codeina);
 - alcaloizi din secara cornută și derivați (ergotamină, dihidroergotamină);
 - triptani (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan);
 - antiemetice.
- **Migrena severă** (mai mult de 3 crize pe lună, ce durează mai mult de 12 ore, asociate cu greață și vomă intense, și care incapacitează bolnavul) – *se face tratament acut și profilaxie a crizelor*.

Tratamentul acut al crizelor severe se face, ca și în cazul crizelor moderate, cu alcaloizi din secara cornută și derivați hidrogenați (ergotamină, dihidroergotamină), triptani, antiemetice. *Eficacitatea este cu atât mai mare cu cât administrarea acestora se face mai precoce (în faza prodromală sau la începutul crizei dureroase).*

Tratamentul profilactic al crizelor severe se poate face cu unul din medicamentele prezentate în cadrul clasificării; pentru a i se putea aprecia eficacitatea, administrarea trebuie să se facă 6-12 săptămâni. Se continuă aproximativ 6 luni, cu procente bune de reușită.

Farmacoterapia trebuie strict individualizată. Analgezicele-antipiretice se administrează la debutul crizei dureroase și apoi la fiecare 3-4 ore, până la calmarea durerii. Dozele medii eficiente în criza de migrenă sunt următoarele: paracetamol 650 mg, AAS 650 mg, ibuprofen 400-800 mg.

De remarcat că există factori favorizanți sau declanșatori ai migrenei, pe care bolnavii trebuie să-i cunoască și să-i evite: alcool (vin roșu), alimente (ciocolată, unele brânzeturi), tulburările de somn, altitudinea înaltă, schimbările de presiune atmosferică, schimbările de fus orar, stres, etc.

16.2. ANTIMIGRENOASE ÎN TRATAMENTUL CRIZEI DE MIGRENĂ

În migrenă, vasoconstricția mediată adrenergic (prin mecanism agonist la nivelul receptorilor α_1) și serotoninergic determină închiderea anastomozelor arteriovenose, scade amplitudinea pulsațiilor arterei carotide, scade fluxul sangvin extracranian, restabilind astfel circulația și îndepărtând durerea. Blochează extravazarea plasmăi, scăzând astfel fenomenele inflamatorii. Acțiunea antimigrenosă se pare că se datorează în special stimulării receptorilor 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B}.

Triptanii sunt agoniști selectivi ai receptorilor 5-HT_{1D}.

16.2.1. Alcaloizi din cornul secarei

Reprezentanți: ergotamina și dihidroergotamina.

Fdin.:

Alcaloizii peptidici din cornul secarei se comportă ca agoniști parțiali sau ca antagoniști ai receptorilor adrenergici, serotoninergici și dopaminergici, în funcție de substanță, doză, țesut. Din cauza acestei lipse de specificitate, prezintă o varietate de acțiuni farmacodinamice.

Ergotamina (alcaloid peptidic natural) și dihidroergotamina (derivat de semisinteză dihidrogenat), utilizate în tratamentul migrenei, sunt agoniști parțiali și antagoniști adrenergici alfa (alfa-1 și alfa-2) și agoniști parțiali și antagoniști serotoninergici neselectivi 5-HT₁ (cu afinitatea cea mai mare pe subtipul 5-HT_{1D}).

Ergotamina se comportă la nivelul vaselor sangvine mai ales ca agonist parțial adrenergic și serotoninergic, fiind eficace în crizele de migrenă. Dihidroergotamina se comportă atât ca agonist parțial cât și ca antagonist adrenergic și serotoninergic. De aceea poate fi eficace atât în crize cât și în profilaxia crizei.

Efectul secundar vomitiv se datorează mecanismului agonist dopaminergic D₂ (mai puternic la ergotamină și mai slab la dihidroergotamină).

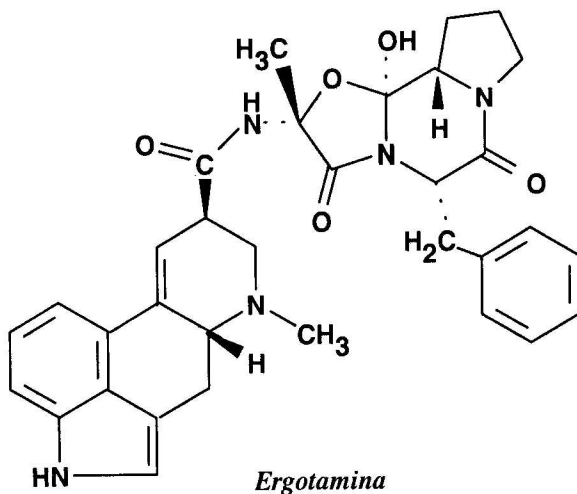


Fig. 1.50. Structura chimică a ergotaminei, alcaloid peptidic din ergot, antimigrenos

ERGOTAMINA

Str. chim.: alcaloid natural din *cornul secarei* (*ergot*), în structura căruia acidul lisergic este legat de o peptidă tricyclică.

Fcin.:

- Bd. p.o. foarte mică (mai puțin de 1%), datorită metabolizării intense la primul pasaj intestinal și hepatic; prin asociere cu cafeina, îi crește disponibilitatea pentru absorbție;
- absorbție bună după administrare intrarectală și intramusculară, cu Bd. medie (aprox. 50%);
- metabolizare hepatică, cu excreție predominant biliară;
- T_{1/2} scurt (cca. 2 ore).

Fdin.:

- vasoconstricție carotidiană de durată (cca. 24 h), cu scăderea distensiei algice a arterelor intra- și extracraniene (efecte alfa-1 adrenergice și 5-HT₁);

- vasoconstricție arteriolară și venoasă; la concentrații plasmatice mari determină creșterea presiunii arteriale (efecte alfa-1 adrenergice);
- ocitocic (efect alfa-1 adrenergic).

Ftox.:

- greață și vomă (prin stimulare directă a centrului vomei), cu atât mai neplăcute cu cât acestea sunt deja prezente în tabloul simptomatic al migrenei;
- tulburări ischemice, datorită vasoconstricției intense; dureri precordiale, datorate vasospasmului coronarian;
- cefalee de rebound, la administrare repetată mai multe zile consecutiv;
- fenomene de ergotism la supradozare.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: în criza de migrenă; administrarea se face cât mai aproape de debutul crizei sau în perioada prodromală, sub formă de tartrat.

Posologie:

- p.o., inițial 1-2 mg, apoi 1 mg la fiecare 30 minute (max. 6 mg/zi și 10-12 mg/săptămână); asocierea cu cafeina îi crește biodisponibilitatea;
- i.r., supozitoare, inițial 1-2 mg, repetat la o oră (max. 4 mg pe zi și 10 mg/săptămână);
- s.l., inițial 2 mg, repetat la 30 minute (max. 6 mg/zi și 10 mg/săptămână);
- i.m., 0,5 – 1,5 mg o dată (max. 3 mg/săptămână).

Asocierea cu cafeina (100 mg) permite reducerea dozei de ergotamină prin creșterea biodisponibilității.

Fepid.:*CI:*

- sarcină, perioada obstetricală;
- afecțiuni vasculare obliterante și spastice;
- cardiopatie ischemică;
- HTA;
- boli hepatice și renale.

DIHIDROERGOTAMINA

Fdin.:

- vasoconstricția este pronunțată în teritoriul venos.

Fter. și Fgraf.:

- se folosește mesilatul (metansulfonatul).

Posologie: i.m. sau i.v., 0,5-1 mg (max.2 mg/zi și 6 mg/săptămână);

Se poate folosi și profilactic, p.o., 1-2 mg de 3 ori pe zi.

16.2.2. Triptani

Reprezentanți: sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan.

Str. chim.: derivați de indolamină.

Fdin.:

Agoniști selectivi ai autoreceptorilor presinaptici 5-HT₁ (preponderent 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B}), cu restabilirea fluxului sangvin intracranian normal și cu diminuarea fenomenelor inflamatorii de care e responsabilă 5-HT. Nu interacționează cu alți receptori serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, colinergici sau GABA-ergici.

Fter.:

Triptanii reprezintă medicația majoră în crizele de migrenă rebele.

Avantajul terapeutic este reprezentat de combaterea fenomenelor de greață și vomă, pe care derivații din ergot le potențează.

Fgraf.:

Potența efectului antimigrenos diferă în grupa triptanilor, crescând în ordinea: sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, naratriptan (potența relativă față de sumatriptan, notat cu potența 1, fiind mai mare de aprox. 3, 10 și respectiv 20 de ori).

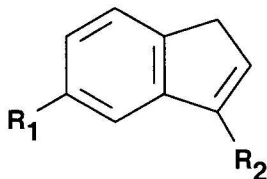
Fepid.:

CI grupei:

- cardiopatie ischemică și antecedente de IAM, datorită potențialului de a produce spasm coronarian pe fondul vasoconstricției intense;
- HTA medie și severă;

Interacțiuni:

- NU se asociază cu antimigrenoză din ergot, din cauza potențării vasoconstricției și apariției accidentelor ischemice;
- Sunt CI asocierile în cadrul grupei, din cauza potențării efectului vasoconstrictor;
- NU se asociază cu IMAO (care le inhibă metabolizarea, cu creșterea concentrației plasmatice) sau cu SSRI;
- Asocierea cu propranolol și alte beta blocante conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice de triptani, prin competiția pentru sistemele enzimatice responsabile de metabolizare.



Denumirea	R ₁	R ₂
<i>Naratriptan</i>	$\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-$	
<i>Rizatriptan</i>		$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<i>Sumatriptan</i>	$\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<i>Zolmitriptan</i>		$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Fig. I.51. Structurile chimice ale unor antimigrenoză triptani

SUMATRIPTAN

Fcin.:

- Bd. crescută după administrare s.c.;
- doze mai mari pentru administrarea p.o., deoarece Bd. este scăzută (14-22%) datorită unui efect înalt al primului pasaj hepatic și absorbției rapide, dar incomplete;
- metabolizare hepatică, catalizată de MAO-A;
- eliminare prin urină, majoritar sub formă de metaboliți;
- T_{1/2} foarte mic (*aprox. 2 h*).

Ftox. :

- relativ bine suportat;
- risc de spasm coronarian;
- unele efecte neplăcute trecătoare: congestie, acufene, gust rău.

Fter.:

Indicații: tratamentul acut al crizelor migrenoase cu și fără aură, al cefaleei în ciorchine și al altor cefalei vasculare; înlătură durerea, precum și greața, foto- și fonofobia.

Posologie:

- p.o., 25-50 mg, repetat la 2 ore (max. 100 mg/24 h);
- s.c., 6 mg (max. 12 mg/24 h).

Reguli privind farmacografia corectă:

- se administrează precoce, la primele semne ale crizei de migrenă;
- nu se repetă doza în timpul aceleiași crize;
- se poate repeta doza numai dacă prima doză a fost eficientă și atacul acut se repetă.

Fepid.:**CI:**

- administrarea i.v., deoarece poate produce spasm coronarian;
- boli ischemice coronariene, cerebrale și periferice;
- HTA.

Monitorizare: oftalmologică a fundului de ochi (este posibilă acumularea în țesuturile încărcate în melanină și poate produce opacitate corneeană, efecte puse în evidență la animalele de laborator) (Stroescu V., 2001).

Interacțiuni:

Nu se asociază cu antimigrenoase din ergot, din cauza potențării vasoconstricției, cu posibile accidente ischemice coronariene.

Nu se asociază cu IMAO (care îi inhibă metabolizarea) sau cu SSRI (deoarece se potențează efectele de tip serotoninergic).

NARATRIPTAN

Fcin.:

Triptanul cu cea mai bună Bd. după administrare p.o. (60% - 70%)

Fdin.:

- afinitate mare pentru receptorii 5-HT_{1B}.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tratamentul acut al atacurilor migrenoase, cu sau fără aură.

Posologie: p.o., 2,5 mg; după 4 ore se poate repeta doza (max. 5 mg/24 ore).

Fepid.: prezintă CI comune grupei.

RIZATRIPTAN

Fcin.:

- Bd. după administrare p.o. (45%) mai bună decât sumatriptanul (14-22%).

Ftox.:

- sedare, vertij;
- dureri toracice și abdominale;
- palpitații.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tratamentul acut al crizelor de migrenă cu și fără aură.

Posologie: p.o., 10 mg; se poate repeta după 2 ore (maxim 30 mg/24 ore).

Fepid.: prezintă *CI* caracteristice triptanilor.

ZOLMITRIPTAN

Fcin.:

- Bd. după administrare p.o. (40%), mai bună față de sumatriptan (14-22%);
- metabolizare la un metabolit N-demetilat, activ, mai potent decât zolmitriptanul.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tratamentul acut al crizelor de migrenă cu și fără aură.

Posologie: p.o., 2,5-5 mg; doza se poate repeta după 2 ore (max. 10 mg/24 ore).

Fepid.: *CI* comune triptanilor.

16.3. ANTIMIGRENOASE ÎN PROFILAXIA MIGRENEI SEVERE

16.3.1. Antagoniști serotoninergici

Reprezentanți: metisergida, ciproheptadina, oxetoron.

METISERGIDA

Str. chim.: compus de sinteză, derivat amidic al acidului lisergic.

Fcin.:

- absorbție bună după administrare orală;
- se metabolizează la metilergometrină, puternic ocitocică;
- $T_{1/2}$ cca. 10 ore.

Fdin.:

- *agonist parțial serotoninergic*, cu acțiune intrinsecă slabă, ceea ce explică comportamentul de agonist-antagonist, în funcție de doze: agonist la doze mici și antagonist la doze mari precum și în prezența unor concentrații crescute de serotonină;
- ca agonist are efect slab vasoconstrictor;
- ca antagonist serotoninergic blochează receptorii 5-HT_{2A} și 5-HT_{2C} și protejează față de vasoconstricția și efectele presoare produse de 5-HT.

Ftox.:

- RA frecvente: greață, vomă, diaree;
- tulburări ischemice coronariene și periferice;
- la administrare îndelungată, *fibroză retroperitoneală, endocardică, pleuropulmonară.*

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tratament de fond al migrenei și al altor cefalei vasculare severe, refractare la alte tratamente.

Posologie: p.o., inițial, 1 mg seara; se crește treptat până la 2 mg de 2-4 ori pe zi, la mese, apoi se scade treptat la doza de întreținere. Curele au maxim 6 luni, fiind întrerupte de pauze de 1-2 luni.

Fepid.:

- similar cu ergotamina

CIPROHEPTADINA

Fdin.:

- antiserotoninic (*antagonist 5-HT_{2C}*), antihistaminic (*antagonist H₁*), anticolinergic; orexigen.

Ftox.: somnolență;orexie, cu creștere în greutate.

CI: glaucom cu unghi închis.

Fter. și Fgraf.:

Posologie: p.o., în profilaxia migrenei, 4 mg de 1-4 ori pe zi; de elecție la copii.

OXETORON

Fdin.:

- antiserotoninic, antihistaminic, antiemetic, analgezic, neuroleptic slab, sedativ.

Fter.:

Indicații: migrenă și alte cefalei vasculare.

Posologie:

- p.o., la culcare, inițial 120-180 mg/zi, apoi 60-90 mg/zi, mai multe luni.

Precauții: conducători auto, asociere cu alcool.

16.3.2. Antidepresive triciclice

Reprezentanți: amitriptilina, doxepina.

AMITRIPTILINA

Fdin.:

Mecanismul acțiunii antimigrenoase este necunoscut, și independent de acțiunea antidepresivă.

Ftox.: efecte secundare anticolinergice.

CI: glaucom cu unghi închis; adenom de prostată.

Fter.:

Indicații: în migrena însoțită de tensiune, 25 mg seara la culcare, crescând până la 100-200 mg.

16.3.3. IMAO

Fdin. Profilaxia migrenei este realizată prin menținerea unor niveluri endogene crescute de 5-HT și NA, cu menținerea tonusului vascular cerebral.

16.3.4. Blocante ale canalelor de calciu

Reprezentanți: flunarizina, verapamil, nimodipina.

Utilizarea lor ca antimigrenoase în tratament de fond este însoțită de RA frecvente (constipație, hTA ortostatică), așa că folosirea lor pentru această indicație este în scădere.

FLUNARIZINA

Propr. fiz.-chim.: lipofilie înaltă.

Fcin:

- absorbție p.o. rapidă;
- legare de proteinele plasmatică în procent ridicat (aprox. 99%);
- difuziune ușoară prin bariera hematoencefalică;
- biotransformare totală hepatică;
- eliminare majoritară prin bilă;
- T_{1/2} este lung (cca. 18 zile).

Fdin.:

- antagonist serotoninic și dopaminic;
- antimigrenos, antivertij;
- acțiunea s-ar datora protejării față de supraîncărcarea calcică a neuronilor, care apare în hipoxie.

Ftox. :

- sedare cu somnolență;
- tulburări gastrointestinale, creșterea greutateii;
- tulburări extrapiramidale.

Fter. și Fgraf.:

Indicație: tratamentul de fond al migrenei refractare la alte tratamente;

Posologie p.o.: inițial 10 mg pe zi, apoi 5 mg pe zi sau la 2 zile; tratament de 2-3 luni.

Fepid.:

CI: boala Parkinson.

16.3.5. β blocante

Reprezentanți: propranolol, metoprolol.

Fdin.:

Nu se cunoaște exact mecanismul prin care β blocantele acționează în profilaxia migrenei. Se pare că o condiție ca β blocantele să fie și antimigrenose este să nu aibă acțiune simpatomimetică intrisecă.

PROPRANOLOL

Fdin.:

Acțiunea antimigrenosă s-ar datora antagonizării vasodilatației beta-2 adrenergice și acțiunii antiagregante plachetare.

Fter. și Fgraf.:

Posologie p.o.: 20 mg de 4 ori pe zi; doza poate crește până la 240 mg pe zi.

Monitorizare: TA, frecvența cardiacă.

CI: insuficiență cardiacă decompensată, bloc A-V, astm bronșic.

16.3.6. Simpatolitice agoniști alfa-2 presinaptici

CLONIDINA

Fter. și Fgraf.:

Indicație: migrena de cauze dietetice.

Posologie p.o., 0,025 mg de 2 ori pe zi, până la 0,1 mg de 2 ori pe zi.

Ftox.:

Tratamentul nu se întrerupe brusc, datorită posibilității apariției hipertensiunii de rebound.

Monitorizare: TA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** - Agenda medicală 2003, Edit. Medicală, București, 2003
2. *** Parkinson`s Disease Research Group 1993 – Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson`s disease: three year interim. report, Br. Med. J., 1993, 307, 469-472
3. ADRAC – Tramadol and Serotonin Syndrome, Aust. Adv. Drug React. Bull. 2001, 20, 14.
4. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. – TiPS (Trends in Pharmacological Sciences) Receptor Nomenclature Supplement, 12th Ed., Elsevier, London, 2001, 13-14, 40-41, 44-47, 50-57, 61-64, 77-78
5. Aminoff M.J. – Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders, Chap. 28, în Katzung`s Basic & Clinical Pharmacology, 8th Ed., 2001, 473-474
6. Angel A. – Central neuronal pathways and the process of anaesthesia, Br. J. Anaesth., 1993, 71, 148-163
7. Antohe D. Șt., Varlam H. – Neuroanatomia durerii, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacția), Ed. Polirom, Iași, 2002, 45-63
8. Areosa Sastre A., Sherriff F. – Memantine for dementia, Cochrane Review Abstracts, 2003
9. Arrieta L., Birks J. – Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia, Cochrane Review Abstracts, 2003
10. Atack J.R., Broughton H.B., Pollack S.J. – Inositol monophosphatase – a putative target for Li⁺ in the treatment of bipolar disorder, Trends Neurosci., 1995, 18, 343-349
11. Baldessarini R.J. – Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and Anxiety Disorders, Chap. 19, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 447-484
12. Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. – Clozapine – a novel antipsychotic agent, New Engl. J. Med., 1991, 324, 746-754
13. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. – Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and Mania, Chap. 20, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 485-520
14. Ballinger B.R. – New treatment for depression, Update, 1995, 48, 234-240
15. Benbadis S.R., Tatum W.O. – Advances in the treatment of epilepsy, Am. Fam. Phys., 2001, 64, 91-98
16. Benedetti F. – The opposite effects of the opiate antagonist naloxon and the cholecystokinin antagonist proglumide on placeboanalgesia, Pain, 1996, 64, 535-543
17. Birks J., Flicker L. – Selegiline for Alzheimer`s disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
18. Bloom F.E. – Neurotransmission and the CNS, Chap. 12, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 293-320
19. Brodie M.J. – Lamotrigine, Lancet, 1992, 339, 1397
20. Brogden R.N., Goa K.L. – Flumazenil, Drugs, 1991, 42, 1061
21. Busatto G.F., Kerwin R.W. – Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia, J. Psychopharmacol., 1997, 11, 3-12
22. Calne D.B. – Treatment of Parkinson`s disease, N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1021-1027
23. Calo G. et al – Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 1261-1283.
24. Charney D.S., Mihic S.J., Harris R.A. – Hypnotics and Sedatives, Chap. 17, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 399-428
25. Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., MacEwan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W.A. – Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients, J. Clin. Psychopharmacology, 1993, 13, 25-40

26. Coelho F., Birks J. – Physostigmine for Alzheimer`s Disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
27. Coyle J.T., Puttfarcken P. – Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders, Science, 1993, 262, 689-695
28. Cristea A. N. – Opioid and adrenergic types of behaviour to stress, Europ. Neuropsychopharmacol., 1993, 3, 446-447
29. Cristea A. N., Negreș S., Morteau E., Ghinghină C. – Variability of analgesic action of tramadol in behavioural adrenergic and opioid types, Proceedings of the XVth Ed. Of. Balkan Med. Days, Iași, 28-30 April 1999; Ed. Cantes, Iași, 1999, 220-223
30. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. – Guidelines for managing Alzheimer`s disease, Am. Fam. Phys., 2002, 11, 2263-2272
31. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghbir R. et al. – Classification of opioid receptors, Pharmacol. Rev., 1996, 48, 567-592
32. Dichter M.A., Brodie M.J. – New antiepileptic drugs, N. Engl. J. Med., 1996, 334, 24, 1583
33. Dincă V. – Opioidele la răscruce? Analgezia, Durerea, 2003, 2-3, 2-10
34. Dincă V. – Opioidele la răscruce? Modularea imunității, Durerea, 2003, 4, 5-9
35. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C., et al. – Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 2001, 56, 1154-1166
36. Eisendrath St.J., Lichtmacher J.E. – Patologia psihiatrică, în Tierney L.M., McPhee St.J., Papadakis M.A., Current Medical Diagnosis and Treatment, Mc Graw Hill, Ed. internațională (Ed. în lb. rom., 2001, Edit. Șt. Medicale, București), 843-880
37. Elliott K., Hynansky A., Inturrisi C. E. – Dextrometorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine, Pain, 1994, 59, 361-368
38. Evers A.S., Crowder C.M. – General Anesthetics, Chap. 14, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 337-366
39. Flicker L., Grimley E. – Piracetam for dementia or cognitive impairment, Cochrane Review Abstracts, 2003
40. Fordyce E.E., Lansky D., Calsyn D.A., Shelton J.L., Stolor W.C., Rock D.L., Pain, 1984, 18, 1, 53-89; cit. Sandu L., Cum tratăm durerea, Ed. Teora, București, 1996
41. Franks N.P., Lieb W.R. – Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia, Nature, 1994, 367, 607-614
42. Ginrich J.A., Caron M.G. – Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors, Ann. Rev. Neuroscience, 1993, 16, 299
43. Gram L.F. – Fluoxetine, N. Engl. J. Med., 1994, 331, 20, 134
44. Gutstein H.B., Akil H. – Opioid Analgesics, Chap. 23, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 569-620
45. Hall M., Buckley N. – Serotonin Syndrom, Australian Prescriber, 2003, 26, 3, 62-63
46. Higgins J.P.T., Flicker L. – Lecithin for dementia and cognitive impairment, Cochrane Review Abstracts, 2003
47. Hin`t Veld B.A., Ruitenber A. et al. – Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 345, 1515-1521
48. Hobbs W.R., Rall T.W., Verdoorn T.A. – Hypnotiques et sédatifs, Chap. 17, în Goodman-Gilman`s Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 367-402
49. Huntington`s Disease Collaborative Research Group – A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington`s Disease chromosomes, Cell, 1993, 72, 971-983; cit. Goodman & Gillman, 2001, 523
50. Karch A.M. – Lippincott`s Nursing Drug Guide, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1996, 59

51. Katzung B. G., Julius D. J. - Histamine, Serotonin, & the Ergot Alkaloids, în Katzung B. G., Basic & Clinical Pharmacology, Ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2001, 8th Edition, 265-289
52. Katzung B.G. – Special Aspects of Geriatric Pharmacology, Chap. 61, în Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 8th Ed., 2001, 1040-1041
53. Kaye K. – Trouble with tramadol, Australian Prescriber, 27, 2, 26-27.
54. Kaye K., Theaker N. – Tramadol, a position statement of the NSW Therapeutic Assessment Group, Sept. 2001, cit Kaye K. – Trouble with tramadol, Australian Prescriber, 27, 2, 26-27
55. Laegreid L., Hagberg G., Lundberg A. – The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn, Neuropediatrics, 1992, 23, 18-23
56. Leonard B. E. and Richelson E. – Synaptic effects of antidepressants, în Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice (Buckley P. F. and Waddington J. L., eds.), Butterworth – Heinemann, Boston, 2000, 67-84
57. Lipton S.A., Rosenberg P.A. – Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders, N. Engl. J. Med., 1994, 330, 613-622
58. Malcangio M., Bowery N. – GABA and its receptors in the spinal cord, Trends Pharmacol. Sci., 1996, 17, 457-462
59. Mandelkern E. – Alzheimer's disease: The tangled tale of tau, Nature, 2000, 402, 588-589
60. Marcus D. – Treatment of nonmalignant chronic pain, Am. Fam. Phys., 2000, 5, 1331-1345
61. Marshall B.E., Longnecker D.E. – Anesthetics généraux, Chap. 14, în Goodman-Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 311-336
62. Mascia M.P. et al, Br. J. Pharmacol, 1996, 119, 1331-1336; cit. în Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., TIPS Receptor Nomenclature Supplement, 12th Ed., Elsevier, London, U.K., 2001
63. Mayeux R., Sano M. – Treatment of Alzheimer's Disease, The N. Engl. J. Med., 1999, 341, 1670-1679
64. McNamara J.O. – Cellular and molecular basis of epilepsy, J. Neurosci., 1994, 14, 3413-3425
65. McNamara J.O. – Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies, Chap. 21, în Goodman-Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, 521-548
66. Memantine Study Group – Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1333-41
67. Mihic S.J., Ye Q, Wick M.J. et al. – Sites of volatile anaesthetic action on GABA-A and glycine receptors, Nature, 1997, 389, 385-389
68. Miller R.G., Mitchell J.D. et al. – Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) / motor neuron disease (MND), Cochrane Review Abstracts, 2003
69. Missale C. – Dopamine receptors: from structure to function, Physiol. Rev., 1998, 78, 189-225
70. Mitchell J.D., Wokke J.H.J., Borasio G.D. – Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
71. Moskowitz M. A. – Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13, 307-311;
72. Mungiu O.C. – Agoniști și antagoniști în procesul algeziei, la nivel periferic și spinal, Durerea acută și cronică, 1997, 2, 10-14
73. Mungiu O.C. – Analgezice, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacția), Ed. Polirom, Iași, 2002, 365-478
74. Mungiu O.C. – Repere fiziologice, în Tratat de Algeziologie (Mungiu O.C., sub redacția), Ed. Polirom, Iași, 2002, 64-95
75. Mutschler E., Derendorf H. – The Nervous System, în Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, 116-214

76. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. – Sectiunea II și III (SNV și SNC), în Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology, 2nd ed., Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore, 1997 (ed. în lb. rom., 2000), 81-150
77. Newmann P.B. et al. – Pain. 1982, 13: 247-252; cit. Gutstein H. B., Akil H., în Goodman-Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth ed., 2001, chap. 23, 589
78. Nussbaum R., Ellis C.E. – Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1356-1364
79. Olanow C.W. – MAO-B inhibitors in Parkinson's disease, Adv. in Neurol., 1993, 60, 666-67
80. Olin J., Schneider L. – Galantamine for Alzheimer's Disease, Cochrane Review Abstracts, 2003
81. Patrick G.N., Zuckerberg L. and al. – Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration, Nature, 2000, 402, 615-622
82. Penninger J.M. – DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation, Cell, 2002, 108, 31-43; cit. în *Tratat de algeziologie* (Mungiu O.C., sub red.), Ed. Polirom, Iași, 2002, 240
83. Peroutka S. J., McCarty B. G. – Sumatriptan (GR43175) interacts selectively with 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} binding sites, Eur. J. Pharmacol., 1989, 163, 133-136;
84. Peroutka S.J. – Drugs effective in the therapy of migraine, în Goodman&Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. McGraw-Hill 1996, 9th Edition, 487-502
85. Perrault G., Morel E., Sanger D.J., Zivkovic B. – Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263, 298-303
86. Perucca E. – The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages, Br. J. Clin. Pharmacol., 1996, 42, 531-543
87. Pistis M. et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122, 1707-1719; cit. în Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., *TiPS Receptor Nomenclature Suppl.*, 12th Ed., Elsevier, London, U.K., 2001
88. Plum F., Posner J. – Bolile neurologice în Cecil - Esențialul în medicină, Ed. M.A.S.T. 1999, după Cecil Essential of Medicine, 4th Ed., W. B. Saunders Company, 1997, traducere Panea C., Cheroiu I., 818-823
89. Popa C. – Bolile degenerative ale sistemului nervos, Cap. 23, în *Neurologie*, Ed. Național, București, 1997, 451-499
90. Price L.H., Heningher G.R. – Lithium in the treatment of mood disorders, N. Engl. J. Med., 1994, 331, 9, 591
91. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., Adler R. – The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial, Pain, 1998, 75, 349-354
92. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. – The CNS, Section 4, în *Pharmacology*, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 464-613
93. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al. – Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease, The N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1333-1341
94. Reisine T., Bell G.I. – Molecular biology of opioid receptors, Trends Neurosci., 1993, 16, 506
95. Reisine T., Pasternak G. – Analgesiques opioïdes et leurs antagonistes, Chap. 23, în Goodman-Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed., 1996 (ed. franç.), 529-562
96. Rosen D.R., Siddique T., Petterson D și colab. – Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis, Nature, 1993, 362, 59-62 și 1993, 364, 362
97. Rudolph E. et al. – GABA_A receptor subtypes; dissecting their pharmacological function, Trends Pharmacol. Sci., 2001, 22, 188-194

98. Sandu L. – Cum tratăm durerea, Ed. Teora, București, 1996, 49-91, 172-187
99. Scott A. K., Sumatriptan clinical pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.* 27:337-44, 1994
100. Scott H.D., Laake K. – Statins for the prevention of Alzheimer's disease, *Cochrane Review Abstracts*, 2003
101. Seeman P., Guan H-C., Van Tol H.H.M. – Dopamine D₄ receptors elevated in schizophrenia, *Nature*, 1993, 365, 441-445
102. Selkoe D.J. – Alzheimer's disease: genotypes, phenotype and treatments, *Science*, 1997, 275, 630-631
103. Selkoe D.J. – Physiological production of the β -amyloid protein and the mechanism of Alzheimer's disease, *Trends Neurosci.*, 1993, 16, 403-409
104. Sibley D.R., Monsma F.L. – Molecular biology of dopamine receptors, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13, 61
105. Sieghart W. – GABA-A receptors: modulated by multiple drug-binding sites, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13, 446-450
106. Silverstone T. – Appetite suppressants, *Drugs*, 1992, 43, 820
107. Song F., Freemantle N., Sheldon T.A. et al. – Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability, *Br. Med. J.*, 1993, 306, 683-687
108. Standaert D.G., Young A.B. – Treatment of CNS Degenerative Disorders, Chap. 22, în *Goodman-Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth ed., 2001, 549-568
109. Stanley T. H., Ashburn M. A. – J. Pain Symptom Manage, 1992, 7, 163-171; cit. Mungiu O.C., în *Tratat de Algeziologie*, 2002, Polirom, Iași, 386
110. Stein C., Yassouridis A. – Peripheral morphine analgesia, *Pain*, 1997, 71, 119-121
111. Stein F.H. – The control of pain in peripheral tissue by opioids, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 25, 1685
112. Stein M.B., Uhde T.W. – Biology of anxiety disorders, in the *American Psychiatric Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. (Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. eds), Am. Psych. Press, Washington D.C., 1998, 609-628
113. Stern M.B. – Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson's disease, *Neurology*, 1997, 49, suppl. 1, S 2-9
114. Stroescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VII-a, Edit. Medicală, București, 2001, 890-915, 931-1121
115. Tabet N., Birks J. et al. – Vitamin E for Alzheimer's disease, *Cochrane Review Abstracts*, 2003
116. Tabet N., Feldmand H. – Ibuprofen for Alzheimer's disease, *Cochrane Review Abstracts*, 2003
117. Tabet N., Feldmand H. – Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients, *Cochrane Review Abstracts*, 2003
118. Tansey M. J. B., Pilgrim A. J., Martin P. M. – Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine, *Eur. Neurol.*, 1993, 33, 310-315
119. Thomson A.H., Brodie M.J. – Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy, *Clin. Pharmacokinet.*, 1992, 23, 216
120. Traber J., Glaser T. – 5-HT_{1A} receptor – related anxiolytics, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1987, 8, 432-437
121. Trujillo K.A., Akil H. – Inhibition of morphine tolerance and dependence by NMDA receptor antagonist MK-801, *Science*, 1991, 251: 85-87
122. Upton N. – Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 456-463
123. Van Tol H.H., Bunzow J.R., Guan H.C., Sunahara R.K., Seeman P.K., Niznik H.B., Civelli O. – Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with affinity for the antipsychotic clozapine, *Nature*, 1991, 350, 610-614

124. van Vugt J.P.P., Roos R.A.C. – Huntington`s disease. Options for controlling symptoms, *CNS Drugs*, 1999, 11(2), 105-23
125. Welch K. M. A. – Drug therapy of migraine, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1476-1483;
126. Wilczak N., de Vos R.A., De Keyser J. – Free Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and IGF Binding Proteins 2,5 and 6 in Spinal Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Lancet*, 2003, 361, 1007-1011
127. Workman E.A., Short D.D. – Atypical antidepressants vs. imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 5-12
128. Yocca F.D. – Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1990, 10 Suppl. 3, 6S-12S