

36. Лисовская Н.А. Случай кислородной интоксикации (судорожная форма) у больного А., 44 лет. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2009.- с. 28-29.
37. Лягин С.В., Лукич В.Л., Ломакин В.В. Использование гипербарической оксигенации при ишемической болезни сердца. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 28-29.
38. Оня Е.С. //Особенности реакции тиреоидной и адреналовой систем на циркуляторном и тканевом уровнях при гипербарооксигенации: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Кишинев.- 1984.- 16 с.
39. Очерки гипербарической фармакологии //Мухин Е.А., Кептя Э.Б., Матковский К.Л. и др. Кишинев: «Штиинца», 1978.- 124 с.
40. Парий Б.И. //Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинаций: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Кишинев.- 1973.- 20 с.
41. Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. .- М.: «Медицина», 1976.- 344 с.
42. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система.- М.: «Наука», 1987.- 328 с.
43. Резников К.М. Влияние гипербарической оксигенации на действие фармакологических средств. В кн.: Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж.- 1980.- с. 28-34.
44. Ромасенко М.В., Левина О.А., Крылов В.В. и др. Гипербарическая оксигенация (ГБО) при неотложных хирургических заболеваниях. //Вопросы гипербарической медицины.- 2007.- №1-2.- с. 41-43.
45. Руководство по гипербарической оксигенации. /Под ред. С.Н.Ефуни .- М.: «Медицина», 1986.- 416 с.
46. Савилов П.Н., Яковлев В.Н. Свободно-радикальные процессы и гипероксический саногенез. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении раненых, больных и пораженных.- Санкт-Петербург.- 2006.- с.53.
47. Сосюкин А.Е., Щербак С.Г., Дорошенко В.А. и др. Клиническая эффективность гипербарической оксигенации в лечении различных заболеваний и отравлений. В кн.: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. Санкт-Петербург.- 2000.- с. 27-28.

TENDINȚE MODERNE ÎN MEDICAȚIA MIGRENEI

Sofia Dolghier

(Conducător științific - Sergiu Cerlat, asistent universitar)

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Modern trends in migraine medication

A review of preclinical and clinical data of a new migraine management was made, which still remains a problem. Migraine treatment has evaluated in the last decade, several new approaches to the treatment of migraine have been substantially advanced, including selective 5-hydroxytryptamine (or serotonin) 1B/1D (5-HT_{1B/1D}) receptor agonists such as sumatriptan, developments of second generation triptans (zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) and a new class of drugs 5-HT_{1F} receptor agonists such as LY344864.

Rezumat

A fost efectuată o revizuire a datelor preclinice și clinice în managementul migrenei, care rămâne o problemă în continuare. Tratatamentul migrenei a evoluat în ultimul deceniu, au fost avansate substanțial multe abordări noi antimigrenoase, inclusiv agoniștii selectivi ai receptorilor 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1B/1D (5-HT_{1B/1D}), cum ar fi sumatriptan, apariția triptanilor de generația doua (zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) și o nouă clasă de medicamente, agoniștii receptorilor 5-HT (1F), cum ar fi LY344864.

Actualitate

Migrena este una dintre cele mai vechi și mai răspândite boli cunoscute de omenire. Potrivit datelor statistice, 85 % din populația planetei noastre au suferit măcar o dată în viață de migrenă. Cel mai adesea victimele migrenei sînt persoanele cu vârste cuprinse între 18 și 33 de ani. Prevalența pe sexe este de 25% la femei și 8% la bărbați. Migrene afectează, de asemenea, aproximativ de la 5% la 10% din copii și adolescenți.

Deși exista mai multe tipuri de medicamente care sunt folosite în prevenirea și tratarea recidivelor migrenoase, nu există un tratament curativ ce ar satisface completamente cerințele impuse de maladie. Toate se rezumă la diminuarea intensității și frecvenței atacurilor migrenoase. Ultimile studii arată că utilizarea necontrolată a analgezicelor face ca să sporească intensitatea următoarei migrene. Aceasta din urmă impune cercetarea și elaboarea în continuare a noilor remedii pentru combaterea migrenei.

Migrena se definește ca o durere intensă de cap (cefalee), cu o durată de la 4 până la 72 de ore, care are caracter recurente periodic și oscilant, fără cauză precisă. De obicei, se manifestă printr-o criză de cefalee pulsatilă, localizată într-una dintre părțile capului, adesea însoțită de greață, neputință de a suporta lumina și zgomotele puternice, schimbare de dispoziție, hipersensibilitate, slăbiciune, amețeală, vomă și vertij după care urmează o stare de somnolență și de extenuare.

Un rol important în apariția migrenei îl joacă factorii genetici: dacă ambii părinți au fost sensibili la accesele unei dureri de cap, atunci în 90 la suta dintre cazuri aceasta neplăcere este moștenită și de către copii. Un trist loc întâi este ocupat de către mame, care transmit durerea copiilor în 72 % dintre cazuri. Unii cercetători apreciază însă ca aceasta este determinată de tulburările schimbului de procese neurochimice: insuficiența prelucrării serotoninei – o substanță activă din punct de vedere biologic, care contribuie la transmiterea unui impuls nervos. După părerea altora, se moștenește nu boala însăși, ci predispoziția sistemului vascular al creierului către o reacție sau alta la diferiți factori excitanți.

Discuții

Migrena începe cu eliberarea în circulația sangvină a serotoninei. Serotonina este o substanță biochimică stocată în plachetele sangvine (trombocite) secretată natural de către organismul uman. Atunci când serotonina este eliberată în sânge, vasele sangvine se contractă. Deoarece serotonina este eliminată din organism de către rinichi, nivelul ei în creier se epuizează, ceea ce determină dilatarea vaselor sangvine. Această dilatare determină durerea la nivelul nervilor din vecinătate, creșterea permeabilității cu formarea edemului cerebral, ceea ce în continuare determină migrena.

Al doilea mecanism important, este cel neurogen. Serotonina inhibă activitatea nervului trigemen, prin blocare presinaptică a transmiterii neuronale.

Reeșind din patogenia maladiei majoritatea preparatelor au ca scop refacerea activității serotoninei prin mimarea ei, acționând asupra receptorilor serotoninergici. Sau alte mecanisme de normalizarea a dereglărilor vasculare la nivel cerebral. Astfel că metodele contemporane de tratare a migrenei se bazează pe două principii: înlăturarea accesului de durere și urmarea unei terapii profilactice.

Tratamentul profilactic al migrenelor include următoarele grupe de preparate:

- **Beta –blocante** (cele mai folosite, aproximativ 60-80% eficiente în reducerea cu 50% a crizelor) : Propranolol, atenolol, metoprolol, timolol.
- **Blocantele canalelor de calciu** : Verapamil, diltiazem, nifedipin.
- **Antagoniștii serotoninei** : Metisergida, Ciproheptadina.
- **Antidepresive triciclice**: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, amoxapina
- **Anticonvulsivante**: Valproat de sodiu, fenitoina, carbamazepina.
- **Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)** : Naproxen, meclofenamat, ibuprofen
- **Inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO)**: Tranylcpromina, moclobemida
- **Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei**: Fluoxetina, trazodona, paroxetina, fluvoxamina.
- **Blocanți alfa-adrenergici**: Clonidina

În pofida faptului că sunt o multitudine variată de preparate, tratamentul crizelor rămâne, o problemă greu de depășit. În acest domeniu, nu s-au facut mari progrese în ultimii ani dar vom menționa pe parcurs careva din ele ca fiind promițătoare pentru viitor. Actualmente medicina recurge la preparate clasice, care și-au dovedit eficacitatea: Betablocantele, care acționează asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, dar care pot determina oboseală, impotență, tulburări de somn și antiserotonergice, ce au ca efecte secundare luarea în greutate, grețuri, vertijuri și risc de somnolență.

Un interes deosebit pentru medicina practică și experimentală din domeniul antimigrenos rămân a fi receptorii serotonergici, care precum s-a văzut și din patogenie joacă un rol esențial în dezvoltarea migrenei. Dea lungul timpului și mai cu seamă în ultimii ani sau descoperit mai multe tipuri de receptori serotonergici (5-HT). Până în prezent au putut fi indentificate 7 grupe principale de receptori 5-HT1-7, care la rindul lor se împart în subtipuri. Mecanismul de acțiune la majoritatea din ei este legat de proteina G, ce acționează asupra nivelului de AMPc, excepție fiind receptorul 5-HT3, cu depolarizarea membranei prin intermediul pompei ionice Na/K. Receptorii serotonergici influențează o multitudine de funcții biologice și neurologice precum: frica, agresia, pofta de mâncare, greața, voma, memoria, dispoziția, funcțiile cognitive, somnul, termoreglarea și vasoconstricția.

Acțiunea neselectivă asupra diferitor tipuri de receptori face ca medicamentele de tipul ergotaminei, dihidroergotaminei (acționează neselectiv asupra receptorilor 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT1B, D2 și adrenergici) să provoace un șir de reacții adverse la nivel de rinichi, ficat, splină sau pancreas datorită vasoconstricției, ce nu este binevenită, precum și alte efecte legate de acțiune asupra SNC. Aceasta a și impus elaborarea medicamentelor de o selectivitate înaltă, ce ar acționa numai asupra receptorilor serotonergici din vasele cerebrale.

Pentru medicația migrenei sunt mai importanți prima grupă de receptori (5-HT1), dat fiind faptul că influențează cu predelecție asupra peretelui vaselor cerebrale. Primele remedii selective de acest gen au fost triptanii. În conformitate cu teoriile vasculară și neurogenă a migrenei, toți triptanii produc vasoconstricție (inclusiv carotidiană prin intermediul receptorilor 5-HT1B) și inhibarea presinaptică a răspunsului trigeminovascular implicat în dezvoltarea migrenei prin receptorii 5-HT1D/5-HT1F.

Sumatriptanul reprezintă prima generație de medicamente cu selectivitate asupra receptorilor serotonergici, și anume 5-HT1B/1D, actualmente acest preparat este unul din cei mai utilizați triptani. Generația a doua (mai numiți și lipofilici (TEls)) sunt reprezentați de zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, ce acționează asupra receptorilor 5-HT1B/1D/1F. Comparativ cu sumatriptanul, triptanii de a doua generație au o biodisponibilitate orală mai mare și perioadă de înjumătățire plasmatică mai lungă. Astfel perioada de înjumătățire a sumatriptanului este de 2 ore, pe când a celorlalte este de 26-30 ore. Au fost efectuate mai multe studii clinice care au confirmat o mai înaltă eficacitate a ultimelor. Aceasta s-a manifestat printr-un procent mai ridicat al pacienților la care durerea de cap a trecut complet sau în una ușoară, scăderea numărului de bolnavi la care durerea a reapărut, sau care au fost nevoiți să utilizeze preparat repetat în decurs

de 24 ore. Precum și o consecvență ridicată, adică un răspuns adecvat în cel puțin două din trei atacuri tratate.

Deși triptanii sunt agenți antimigrenosi eficienți, ce produc vasoconstricție craniană, se depun eforturi pentru a dezvolta alte alternative eficiente antimigrenoase, deoarece problema vasoconstricției extracerebrale rămâne actuală, și mai ales în cazul vaselor coronariene ce duc frecvent la efecte adverse cardiace.

Una dintre ele este noua direcție de valorificare a receptorului 5-HT_{1F}. Sunt o nouă clasă de preparate antimigrenoase – agoniști selectivi ai receptorilor 5HT_{1F} (LY344864 sau LY334370) cu nici un efect vasoconstrictor la concentrații relevante clinic, evitând respectiv toate reacțiile adverse legate de vasoconstricție. El blochează adenilat ciclaza cu acumularea de AMPc. Fiind localizați în sistemul trigeminal, stimularea 5-HT_{1F} duce la inhibarea activității neuronilor nociceptivi din nucleul caudat al trigemenului ce este excitat prin stimularea electrică a durerii sau ganglionilor trigeminali, astfel, demonstrând faptul că are loc blocarea transmiterii durerii din migrenă dintre ganglionul trigeminal și nucleul caudat, fără a modifica diametrul vaselor craniene. Un al mecanism s-ar putea datora localizării receptorilor 5-HT_{1F} în neuronii ce conțin glutamat, știind faptul că excesul de glutamat joacă un rol în patogenia migrenei, activarea receptorului ar duce la blocarea eliberării mediatorului din celulă, urmând un efect antimigrenos.

Eficacitatea agoniștilor 5HT_{1F} a fost dovedită în mai multe studii preclinice și clinice controlate în tratamentul acut al migrenei, care au arătat înalta siguranță și eficacitate a noilor preparate. De asemenea alte cercetări au confirmat eficacitatea compusului LY334370 în tratamentul migrenei acute fără a cauza careva simptome sau semne de vasoconstricție, inclusiv coronariană. Aceste date au fost ulterior validate în cadrul congresului European de Cefalee și Migrenă (lucrări prezentate la European Headache and Migraine Trust International Congress, 2008).

Alte metode de tratament recent studiate sunt, utilizarea intranasală a dioxidului de carbon pentru analgezia hipersensibilității nervului trigemen. Rezultate studiului au arătat o atenuare substanțială a nocicepției trigeminale, mediate de activarea canalelor protonice. Mecanismul central al acestui efect rămâne a fi discutabil. Shahien R. și coautorii au propus utilizarea valproatului sodic în medicația antimigrenosă de urgență. Ei au demonstrat într-un studiu dublu orb randomizat, că administrarea intravenoasă a valproatului sodic rapid și sigur cupează crizele netratabile de migrenă.

În concluzii putem afirma cu certitudine că terapia antimigrenosă începe o nouă etapă datorită descoperirii ai multor mecanisme implicate în dezvoltarea cefaleii. Astfel se studiază noi preparate ce acționează asupra receptorilor serotoninei 5-HT_{1F} și 5-HT_{1D}, adenzină A₁, TRPV1 și receptorilor anandamidelor. Dezvoltarea unuia sau mai multor astfel de compuși vor deschide noi oportunități în tratamentul acceselor migrenoase, non-vasoconstrictoare, cu minimalizarea numărului de efecte secundare și vor aduce mari beneficii pacientului.

Bibliografie

1. Shahien R, Saleh SA, Bowirrat A. Intravenous valproate sodium (Orfiril i.v.) aborts migraine headaches rapidly. *Acta Neurol Scand.* 2010
2. Tzabazis AZ, Niv SH, et al. Trigeminal antihyperalgesic effect of intranasal carbon dioxide. *Life Sci.* 2010.
3. Agosti R.M. 5HT_{1F}- and 5HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007; №6(4). p.235-7.
4. Goadsby PJ. Post-triptan era for the treatment of acute migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2004, №8(5). p.393-8.
5. Filla SA, Mathes BM, Johnson KW, et al. Novel potent 5-HT(1F) receptor agonists: structure-activity studies of a series of substituted N-[3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]amides. *J Med Chem.* 2003, №46(14). p.3060-71.
6. Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, Johnson KW. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia.* 2003, №23(8). p.776-85.

7. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003, №1(1). p.71-84.
8. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002, №346. p.257-270
9. Slassi A. Recent advances in 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists and agonists and their potential therapeutic applications. *Curr Top Med Chem.* 2002 Jun; №2(6). p.559-74.
10. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001, №358(9294). p.1668-75.
11. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001, №358. p.1230-1234
12. Bouchelet I, Case B, Olivier A, Hamel E. No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. *Br. J. Pharmacol.* 2000, №129. p.501-508
13. Millson D.S. Rational migraine management: optimising treatment with the triptans. *Funct Neurol.* 2000; №15 Suppl 3, p.182-91.
14. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs.* 2000, №60(6). p.1259-87.
15. Cohen ML, Schenck K. 5-Hydroxytryptamine(1F) receptors do not participate in vasoconstriction: lack of vasoconstriction to LY344864, a selective serotonin(1F) receptor agonist in rabbit saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; №290(3), p.935-9.
16. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.* 1999, №159. p.813-818
17. Mitsikostas DD, del Rio MS, Moskowitz MA, Waeber C. Both 5HT_{1B} and 5HT_{1F} receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, №369. p.271-277
18. Pauwels PJ, John GW. Present and future of 5-HT receptor agonists as antimigraine drugs. *Clin Neuropharmacol.* 1999, №22(3). p.123-36.
19. Shephard S, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, Boyce S, Hill R, Hargreaves R. Possible anti-migraine mechanisms of action of the 5HT_{1F} receptor agonist LY334370. *Cephalalgia* 1999, №19. p.851-858
20. Adham N., Kao H.-T., Schechter L.E., Bard J., Olsen M., Urquhart D., Durkin M., Hartig P.R., Winshank R.L., Branchek T.A. Cloning of another human serotonin receptor (5-HT_{1F}): a fifth 5-HT₁ receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, №90, p.408-412

NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL ARTRITEI REUMATOIDE

Cristina Moisei

(Conducător științific Cerlat Sergiu, asistent universitar)

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

New perspectives in treatment of rheumatoid arthritis

This review focuses on biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis, chronic inflammatory disease that attacks the synovium of joints, which affects about 1% of the world's population. There are various treatments, the goal being to alleviate the current symptoms, and prevent further destruction of the joints. Analgesics and anti-inflammatory drugs, including