

Influența chiralității asupra durerii

Prof. Dr. Farm. Dumitru Lupuleasa

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

EVALUAREA DURERII

Durerea este responsabilă de un număr impresionant de consultații. Se estimează că în țări precum SUA, Franța și Anglia, anual, peste 50 de milioane de consultații sunt cauzate de durere.

În cuantificarea durerii experimentale la om, se utilizează o serie de **parametri utilizați ca răspuns la durere** cum ar fi: pragul dureros, toleranța la durere, ordinea sensibilității la durere (diferența între toleranță și pragul durerii), diferența limită, doza de analgezic necesară suprimării durerii.

Există diferențe semnificative între durerea cutanată și cea viscerală.

Pentru inducerea durerii cutanate, se pot folosi metode electrice, termice (căldură, rece), metode fizice (strivire, presare) sau chimice (utilizarea de substanțe cu acțiune rubefiantă, cum ar fi făina de muștar sau capsaicina).

În cazul durerii viscerale, cele mai numeroase metode de provocare și evaluare se referă la durerea de la nivelul tractului gastrointestinal. Sunt numeroase modalități de stimulare nociceptivă a tractului gastrointestinal: mecanică, termică sau electrică. Dintre toate, cea care se apropie mai mult de

mecanismele fiziopatologice implicate în afecțiunile digestive se bazează pe distensia diferitelor segmente de la nivelul tractului gastrointestinal.

Limitările în evaluarea durerii țin de imposibilitatea de a studia efectele stimulilor în mod diferit și diferențiat, precum și o mare variabilitate de răspuns între subiecți diferiți sau la același subiect în situații identice, dar la anumite intervale de timp.

Importanța evaluării durerii, după Melzack și Katz (1994), constă în necesitatea de a determina intensitatea, calitatea și durata durerii, nevoia de a stabili un diagnostic și de a institui un tratament logic și nevoia de a evalua eficiența relativă a diferitelor tratamente.

O problemă extrem de importantă legată de aprecierea durerii se bazează pe **relația între intensitatea durerii resimțite și mărimea leziunii**. Pentru durerea acută, complexitatea evaluării senzației de durere a fost explicată prin teoria controlului de poartă („gate control”, Melzack și Wall, 1965), alături de o serie de factori psihologici. În cazul durerii cronice, lucrurile se complică chiar și mai mult, deoarece în timp se produc o slăbire și chiar dispariția legăturii

directe între durerea descrisă și leziunea care a provocat apariția acesteia.

ANALGEZICELE

Tratamentul farmacologic al durerii acute rămâne mijlocul cel mai utilizat și cu rezultate remarcabile în majoritatea cazurilor, atât în cazul durerii musculo-scheletale și cutanate, cât și în cazul celei viscerale.

Clasificarea medicamentelor analgezice se bazează pe încadrarea în trei categorii: **analgezice opioide, analgezice neopioide și analgezice adjuvante** (nu au activitate analgezică prin ele însele, dar fie singure, fie în asociere cu alte substanțe, pot combate anumite tipuri de durere).

Rămâne un deziderat găsirea unei clasificări riguroase a analgezicelor pe baza mecanismelor lor de acțiune; totuși, o clasificare foarte des utilizată le împarte în: **analgezice cu mecanism central și analgezice cu mecanism periferic**.

Clasificările mai recente au în vedere nivelul de acțiune a analgezicului:

- Analgezice prin interacțiuni cu mediatorii chimici implicați în nocicepție – antiinflamatorii nesteroidiene, care se împart în

două categorii, în funcție de tipul de acțiune asupra COX (inhibitori COX neselectivi și inhibitori selectivi COX2);

- b) Analgezie prin modularea aprecierii durerii la nivel central sau prin inhibiția componentei emoționale a durerii (opioizi și antidepresive);
- c) Analgezie prin modularea transmiterii dureroase la nivelul cornului dorsal al măduvei spinării (opioizii).

Clasificările analgezicelor bazate pe structurile chimice sunt des utilizate (tabelul 1).

După Mungiu și colab. (2002), analgezicele adjuvante ar trebui „rebotestate” **paraanalgezice**. Prin acest termen ar putea fi desemnați acei agenți farmacologici activi care au acțiune farmacologică principală alta decât analgezia. Substanțele de acest tip îndepărtează sau atenuază durerea. De exemplu: nitroglicerina (în durerea anginoasă), timololul, acetazolamida (în glaucom), antiacide (în durerea ulceroasă), corticoizii (în dureri inflamatorii).

Tot Mungiu și colab. (2002) propun ca termenul de **coanalgezic** să fie utilizat pentru acele substanțe care, în asociere cu analgezicele sau anestezele locale, determină o potențare a analgeziei. Astfel, există o serie amplă de substanțe utilizabile în calitate de coanalgezice: antidepresive triciclice, anticonvulsivante, corticoizi, adenozină, capsaicină, antiaritmice, GABA-agoniști, antivirale, inhibitori de calciu, calcitonină, miorelaxante, metoclopramid.

În ultimul timp, capătă tot mai mult teren **combinațiile analgezice**, care, prin asocierea mai multor mecanisme de acțiune, vor conduce la efecte de potențare și de reducere a efectelor adverse.

AINS DERIVAȚI AI ACIDULUI PROPIONIC

Datorită potenței analgezice crescute, **derivații acidului propionic** (ibuprofen, flurbiprofen, fenoprofen, naproxen, ketoprofen) sunt în mod curent **cele mai**

utilizate medicamente analgezice dintre AINS. Acest lucru se bazează pe faptul că blochează atât ciclooxigenaza, cât și lipooxigenaza, care contribuie la inhibarea sintezei de leucotriene, importanți mediatorii ai durerii. Au o absorbție rapidă și completă de pe mucoasa digestivă, iar pentru majoritatea acestor structuri, nivelurile serice masive sunt atinse chiar după o oră (ibuprofen, flurbiprofen și ketoprofen), respectiv 4 ore pentru naproxen.

În cazul ibuprofenului și al naproxenului, se constată o eficacitate foarte bună și după **administrarea rectală**. De asemenea, flurbiprofenul și, mai recent, și ibuprofenul sunt utilizabile pentru tratamentul leziunilor țesutului moale sub formă de „patch” transcutanat (**emplastru medicamentos**).

Metabolizarea acestor medicamente are loc la nivel hepatic preponderent prin hidroxilare sau glucozoconjugare, responsabili fiind CYP2C9 și

TABELUL 1. Clasificarea analgezicelor neopioide în funcție de structura chimică (după Mungiu și colaboratorii)

Clasa chimică		Reprezentanți
Inhibitori neselectivi COX		
Acizi organici (se suprapun în mare parte grupei de AINS)	Salicilați	acid acetic, salicilat de sodiu, diflunisal, sulasalazina, olsalazina
	Derivați de indol/inden acid acetic	indometacin, sulindac
	Derivați de heteroaril acid acetic	tolmetin, diclofenac, ketorolac
	Derivați de acid arilpropionic	ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oxaprozin
	Derivați de acid antranilic (fenamati)	acid mefenamic, acid meclofenamic
	Derivați de acid enolic (oxicami)	piroxicam, meloxicam
Compuși non-acidici	Derivați de pirazolone	metamizol (dipyrone)
	Derivați de para-aminofenol	acetaminofen, fenacetin
	Derivați de fenazonă (pirazolinone)	fenazona (antipirine), propifenazona
Inhibitori selectivi COX 2		
Furanone diaril-substituite	rofecoxib	
Pirazolone diaril-substituite	celecoxib	
Acizi indol-acetic	etodolac	
Sulfonanilide	nimesulid	

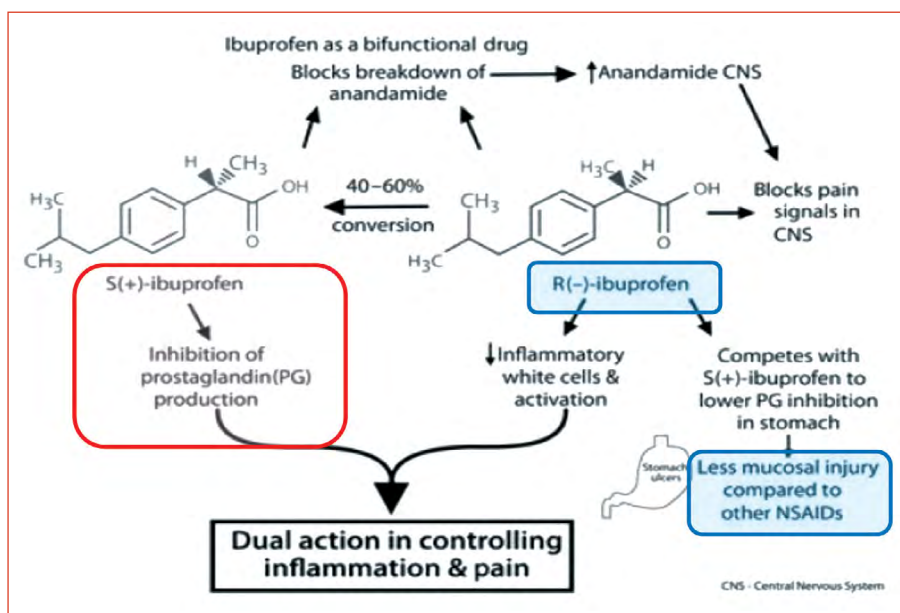


FIGURA 1. Influența chiralității ibuprofenului (după Rainsford K.D.)

CYP2C8. Ibuprofenul și metabolizii acestuia traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică. Timpii de înjumătățire sunt foarte variabili, cuprinși între 2 ore (ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen) și până la 12-14 ore în cazul naproxenului.

Trebuie subliniată ca o particularitate că derivații acidului propionic sunt **izomeri optici sau enantiomeri**, formând amestecuri racemice. Cu excepția naproxenului, ceilalți derivați ai acidului propionic se comercializează sub formă de compuși racemici.

Influența chiralității asupra beneficiului terapeutic în cazul utilizării ibuprofenului are mai multe valențe. În primul rând, S(+)-ibuprofen (dextrogir) inhibă sinteza prostaglandinelor și este responsabil de beneficiul terapeutic principal **antiinflamator și analgezic** al moleculei. Mai apoi, enantiomerul R (-) ibuprofen (levogir) inhibă puternic leucotrienele și este antagonist competitiv cu S (+). Astfel, concurează pentru inhibarea COX1 în stomac și **reduce iritația**

mucoasei gastrice, explicând profilul bun de tolerabilitate gastro-intestinală al ibuprofenului. De menționat că, după absorbția din tractul gastro-intestinal, circa 40-60% din R(-) ibuprofen este convertit în izomer S(+).

Putem astfel concluziona că **influența chiralității ibuprofenului** asupra pacientului care suferă de durere constă atât în efectul **analgezic remarcabil**, cât și într-un **bun profil de tolerabilitate gastro-intestinală**.

BIBLIOGRAFIE

1. Attal N. Traitments medicaux des douleurs neuropathiques, in Bouhassira Didier (Editor), Les douleurs neuropathiques, Institute UPSA de la Douleur, 2000a.
2. Cristea AN (sub redacția). Tratat de Farmacologie. Ed. Medicală, București, 2005; tiraj prelungit 2006-2015.
3. Crofford LJ. Rational Use of Analgesic and Antiinflammatory Drugs. New England Journal of Medicine, 2001, 25 (345).
4. Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein. Atlas de Farmacologie. Editura Farma Media, ediția a 6-a, Târgu Mureș, 2011.
5. Waller DG, Renwick AG, Hillier K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. in Medical Pharmacology and Therapeutics, WB Saunders, 2001.
6. Mungiu Ostin C. Algeziologie generală, ediția a II-a revăzută și adăugită, Editura Dan, Iași, 2007.
7. Rainsford KD. Ibuprofen – from an invention to a therapeutic OTC mainstay. Clinical Pharmacology, 2013.