

74. Boening H. Leitfanden der Entwiccklungs – chichte des Menschen. Leipzig: ver George Thime, 1960.
75. Bodemer CH. Sovremennaya embriologiya: perevod s angl [Modern embryology: translation from English]. M.: Mir, 1971;446.
76. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. Embriologia humana. Bulnos Aires: Intermedica, 1973;667.
77. Karlson B. Osnovy embriologii po Pettenu [Basics embryology by Petten]. M.: Mir, 1983;2:390.
78. Kozyr' NN. O razvitiu podzheludochnoy zhelezy u cheloveka [On the development of pancreas in humans]. Materialy X nauchn. konf. po vozrastnoy morfol., fiziol. i biokhimii. M., 1971;1:236-238.
79. Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surgery. Gynecology and Obstetrics*. 1957;104(6):641-652.
80. Vlad M. Carrefour-ul biliopancreatic [Carrefour biliopancreatic]. București: Modelism, 1999;173.
81. Langman J. Medical embryology. Baltimore-London, 1981;384.

Efficiency of application topical timolol 0.5% prevented migraine attacks

I. Moldovanu¹, *C. Curca², E. Bendelic²

¹Institute for Neurology and Neurosurgery, ²Department of Ophthalmology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ccrist@mail.ru. Manuscript received December 12, 2013, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Migraine is a chronic neurological disorder characterized by recurrent episodes of headache and associated symptoms that last 4-72 hours. It is a disease with genetic substrate, very common, debilitating and costly, with a considerable socioeconomic impact, recorded mainly in the most productive period of life between 25 and 55 years. Migraine is often associated with photophobia, phonophobia, vertigo, sometimes vomiting, fatigue. For the treatment of migraine attacks are recommended NSAIDs, triptans, ergot preparations. For preventive treatment are recommended β -adrenergic blockers, calcium channel inhibitors, serotonin antagonists, tranquilizers, antidepressants. Typically, most of such pharmaceuticals are administered orally. Since most of migraine attacks are accompanied with a retro-orbital pain, the efficacy and safety of topical Timolol 0.5% on blockage of β -adrenergic receptors for preventing migraine headaches are assessed. Beta-blockers are well-known prophylactic treatment for migraine; however, treatment by the ocular route has not been widely considered. Timolol maleate eye drops 0.5% have been prescribed as a prophylactic treatment against migraine headaches, according to reports with success in terms of the prophylactic effect of such treatment.

Conclusion: This article presents cases from the literature that illustrate the resolution of a visual field defect, ophthalmoplegia and another symptoms associated with migraine possibly due to administration of a topical beta-blocker. This novel method of treatment may have a place in the management of migraine. Timolol maleate eye drop is an effective, well-tolerated, safe, and easy-to-use prophylactic antimigraine medication.

Key words: migraine, headaches, autonomic nervous system, timolol, beta-blockers.

Eficiența aplicării medicamentului Timolol 0,5% în profilaxia crizelor migrenoase

Introducere

Migrena – o viziune actuală

Migrena este o afecțiune neurologică cronică caracterizată prin episoade cefalalgice recurente și simptome asociate, cu o durată comună de 4-72 h [1]. Migrena este una din cele mai frecvente cefalee primare, prevalența ei fiind cuprinsă între 5 și 10% pentru bărbați și 17-22% pentru femei [2]. Prevalența generală a migrenei, care rezultă din primul studiu epidemiologic al cefaleelor primare în Republica Moldova, se estimează la 20%, 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% – pentru migrena cronică, adică mai înaltă decât raportează majoritatea studiilor efectuate anterior în Europa și SUA [3]. Migrena este o maladie cu substrat genetic (gena responsabilă MTHR, loci 4q24 și 5q21) [5], foarte frecventă, incapacitantă și costisitoare, cu un impact socio-economic considerabil, înregistrându-se preponderent în cea mai productivă perioadă de viață – între 25 și 55 de ani [1, 3, 5]. Pacienții cu migrenă raportează o afectare substanțială a capacității de muncă; 53% manifestă dizabilitate severă sau retragere la pat în timpul atacurilor [1, 2]. Migrena cronică (MC) constituie o complicație a migrenei episodice și este o

maladie progresiv evolutivă, o entitate clinică nouă, inclusă pentru prima dată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ediția II-a, 2004), definită prin prezența a ≥ 15 zile pe lună cu cefalee migrenoasă pentru cel puțin 3 luni [6]. Actualmente, patofiziologia migrenei este încă neclară și teoriile existente nu răspund la o serie de întrebări. Din cauza diverselor ipoteze ale mecanismului patogenic rezultă și varietatea remediilor medicamentoase, utilizate în abordarea terapeutică a migrenei. Tratamentul migrenei va fi acut sau abortiv (terapie simptomatică) și de prevenire a atacurilor (terapie preventivă sau profilaxie). Pentru tratamentul atacurilor migrenoase sunt recomandate antiinflamatoarele nonsteriodiene, triptanii, preparatele de ergot etc. Pentru profilaxia migrenei se recomandă: antidepressive (amitriptilină ș. a.), blocați β -adrenergici (propranolol și metoprolol), flunarizină, inhibitori ai canalelor de calciu, antiepileptice (acidul valproic și topiramatul fiind de elecție) [7]. În pofida prezenței unei game largi de medicamente utilizate pentru tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu se reușește asigurarea unei reduceri stabile și esențiale a durerii.

Referitor la unele aspecte patogenetice există două cu-

rente de opinii privind structurile ce declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [5].

Conform primei ipoteze sub impactul factorilor declanșatori exogeni (lumină intensă, zgomot, traume cranio-cerebrale minore) sau endogeni (hipoglicemie, stres), ceea ce suprasolicitează sistemul nervos central al pacientului migrenos (cu o sensibilitate crescută indusă genetic), se produce o supraîncărcare a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod fiziologic modulează nocicepția cerebrală [4, 5]. Are loc creșterea activității nucleului *locus coeruleus* cu eliberare crescută de noradrenalină și a nucleului dorsal al rafeului cu creșterea eliberării de serotonină. Neuromediatorii astfel eliberați prin proiecțiile căilor monoaminergice la nivel cortical determină, inițial, o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital ipsilateral, urmată de o scădere a debitului sanguin local, ce se propagă spre lobul frontal. Scăderea debitului sanguin local cu aproximativ 20% determină o suferință neuronală focală, cu expresii clinice diferite, constituind aura migrenoasă [5].

Concomitent, la nivelul lobului occipital, sub influența descărcărilor trunchiului cerebral, se produce o scădere a activității neuronale, o depresie electrică, ce se propagă similar cu fenomenul oligemic „spreading cortical depression”, fenomen ce ar sta la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [15].

Conform opiniei altor autori, extensia fenomenului neuronal cortical depolarizează terminațiile nervoase trigeminale care înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a substanței P și a peptidului calcitonin-geină dependent. Aceste peptide produc vasodilatație cu creșterea permeabilității vasculare și extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofage, activează limfocitele, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, soldându-se cu o inflamație aseptică neurogenă algogenă. Transmiterea antidromică a influxului nervos, printr-un mecanism încă nedeterminat, produce o nouă depolarizare cu eliberare de noi neuropeptide, constituind elementul de extensie a fenomenelor inflamatorii locale. În procesele complexe de vasodilatație și inflamație neurogenă, un rol important îi revine serotoninei de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului), dar și de origine periferică, deoarece *locus coeruleus*, prin proiecțiile sale asupra măduvei dorso-lombare, stimulează glanda suprarenală cu eliberare secundară de catecolamine, ceea ce mediază agregarea plachetară eliberând serotonină, potențând astfel fenomenul vasodilatator central [16].

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C}, cu o largă răspândire în substanța cerebrală, ce par să declanșeze criza migrenoasă, favorizând eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator și de inițiere a „inflamației neurogene aseptice” prin eliberarea peptidului legat de gena calcitoninei [16].

Utilizarea topică a sol. Timolol 0,5% în tratamentul migrenei

În ultimii ani, tot mai frecvent se utilizează blocanții β-adrenergici în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase [7]. Blocanții β-adrenergici acționează prin stabilizarea nivelului de serotonină intrasinaptic în neuronii

serotonergici. La administrarea sistemică a timololului s-a constatat o ameliorare a durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [9, 11].

Chiam PJ, (2012) prezintă cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu defecte în câmpul vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi [12].

Ishikawa H, et al. (2000), au descris cazul clinic al unei paciente de 4 ani, ce suferea de migrenă oftalmoplegică asociată cu o pareză oculomotorie recurentă. La internare, pacienta acuza o ptoză recurentă pe stânga, asociată cu diplopie și oftalmoplegie internă, care a dispărut peste câteva zile. La examinarea electroencefalografică, dopplerografia vaselor cerebrale și tomografia computerizată cerebrală nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus remarcabil frecvența atacurilor migrenoase și durata acestora [10].

J Bhagey et al. (2004), prezintă alt caz clinic al unei paciente de 64 de ani cu migrenă cronică, asociată cu dureri retro-orbitale și fotofobie. Tratamentul acestei paciente cu preparate antimigrenoase nu a fost eficace. Între timp, s-a stabilit diagnosticul de hipertensiune oculară, care nu figura anterior și s-a indicat administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi în ambii ochi. În dinamică, această pacientă timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [13].

Timololul este blocantul receptorilor β-adrenergici indicat în tratamentul glaucomului. Acesta reduce tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivel ocular [14].

Etemadifar M, et al. (2005), a realizat un studiu clinic, în cadrul căruia a examinat 43 de pacienți cu migrenă cronică (7 bărbați și 36 de femei) cu vârsta medie de 34,2 ani și durata medie a maladiei 9,5 ani, cu 13,1 zile cu cefalee pe lună. Ei au administrat sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori\zi (în ochiul ipsilateral durerii), timp de 12 săptămâni. În studiu au fost incluși doar pacienții cu tensiune intraoculară normală, cărora li s-a exclus orice medicație. Pacienții se prezentau repetat în 1, 2, 3, 4, 8, 12-a săptămână de studiu pentru monitorizare. S-a constatat că frecvența atacurilor migrenoase, durata și severitatea lor în timpul tratamentului cu sol. Timolol 0,5% administrată topic, s-a redus considerabil. Frecvența atacurilor a scăzut la 3, 4 pe săptămână. Durata atacurilor a scăzut de la 16,4 ore înainte de tratament - la 2,1 ore după tratament [14]. Studii similare nu au fost efectuate de alți autori.

Studiul dat și cazurile clinice prezentate reprezintă un mare interes practic și științific, însă eficacitatea acestui tratament necesită confirmare și încă nu există dovezi despre acțiunea timololului administrat topic la pacienții cu migrenă.

References

1. The International Classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):1-160; 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006;13:333-345.

3. Moldovanu I, Pavlic G, Odobescu S, et al. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. *Cephalalgia*. 2007;27:673.
4. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009;29:7-14.
5. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ*. 2006;332:25-9.
6. Stovner LJ. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
7. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, et al. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache*. 2000;40(1):30-5.
8. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, et al. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*. 2002;58(3):422-7.
9. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):237-43.
10. Ishikawa H, Yoshihara M, Mizuki K, et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(5):576.
11. Shedden AH, Laurence J, Barrish A. Plasma timolol concentrations of timolol maleate: timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. *Documenta Ophthalmol*. 2001;103(1):73-79.
12. Chiam PJ. Topical beta-blocker treatment for migraine. *Int Ophthalmol*. 2012;32(1):85-8.
13. Bhagey J, James B. Topical timolol prevented migraine attacks. *Eye (Lond)*. 2004;18(7):751.
14. Etemadifar M, Abedi MR. The preventive Role of Topical Timolol in Treatment of Migraine Headaches. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2005;10(5): 288-291.
15. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390.
16. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43:S16-S20.

ARTICLE REVIEW AND REMARKS

Recenzie la articolul

The “paramedic” – topical international and national opportunities

Curierul medical, april 2013, Vol. 56, No. 2, p. 18-23

Authors: V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin, A. Rusu, L. Grib

Scopul major al tuturor ramurilor medicinei este de a salva viața omului, atât ca entitate fizică și psihică, cât și ca parte integră a societății. De cele mai multe ori, medicii reușesc să atingă acest scop, dar există un număr semnificativ de cazuri, când nu se intervine la momentul oportun și, în cele din urmă, viața omului nu poate fi salvată. Adesea, eșecul tramamentului ține de măsurile de acordare a primului ajutor la etapa prespitalică, când echipa de medici ajunge prea târziu la locul accidentului sau la pacientul bolnav. Este vorba de situațiile, când doar unul sau doi medici fac serviciul de gardă pe un întreg raion sau regiune, care cuprinde câteva sate îndepărtate unul de celălalt, iar numărul de solicitări ale echipei de urgență este mare. Situația ar putea fi ameliorată dacă ar fi creat un serviciu de paramedici bine instruiți, care ar veni în ajutor medicilor de urgență.

Paramedicul poate fi definit ca un profesionist în domeniul medicinei, care oferă îngrijire medicală la un nivel avansat de susținere a vieții în mediul prespitalic, de obicei, într-o situație de urgență. Aceasta include o evaluare inițială, un diagnostic și un plan de tratament prespitalic pentru a gestiona pacientul în stare de criză a sănătății.

Este binevenită instruirea paramedicilor, care ar putea lucra în echipă cu pompierii și poliția în vederea optimizării ajutorului prespitalic al victimei. Astfel de echipe tactice de intervenție medicală au fost formate pentru prima dată în Quebec (Canada) acum 5 ani, experiența fiind preluată și de

alte state ale Americii de Nord. Paramedicul funcționează în baza unei licențe eliberate de Ministerul Sănătății al statului. Licența conferă dreptul de a practica în baza protocoalelor de control medical *off-line* și prin consultarea directă cu medicul prin telefon sau legătură radio (control medical *on-line*).

Astfel, în SUA, Canada, Marea Britanie și Israel, paramedicina continuă să evolueze într-o profesie formală în dreptul său propriu, cu propriile standarde și competențe, cu fondarea propriilor organisme profesionale. Considerăm binevenită susținerea proiectelor de fondare a serviciului de paramedici pe teritoriul Republicii Moldova în vederea eficientizării ajutorului bolnavilor la etapa de prespitalic cu minimalizarea pierderilor și costurilor la etapele ulterioare de tratament al pacienților, precum și reabilitarea lor deplină cu integrarea facilă în societate.

Veronica Cernit, medic anesteziolog-reanimatolog,
asistent universitar

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Anatolie Vișnevschi, dr. h., conferențiar
Șef catedră Medicină de laborator
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”