

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN INFECȚIILE FUNGICE LA PACIENTUL CRITIC. ROLUL ANTIFUNGICELOR NOI ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR FUNGICE INVAZIVE

Ioana Grințescu, Liliana Mirea

INTRODUCERE

Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, după anii '80 incidența acestora crescând considerabil.

În natură au fost descrise aproximativ 250.000 de specii de fungi, dintre care însă doar aproximativ 200 sunt patogene pentru om.¹

Fungii pot fi saprofiți, comensali sau paraziți și pot determina infecții pe cale exogenă sau endogenă. Au distribuție ubicuitară în natură, se găsesc pe sol, în apă, în resturile organice etc.

Încadrarea taxonomică actuală se face pe baza structurii genomice, prin tehnici moleculare, și nu doar pe baza caracteristicilor microscopice, de cultură, biochimice și de reproducere. Astfel au apărut numeroase schimbări de încadrare, cu evitarea denumirilor duble. De exemplu specii ca *Histoplasma* sau *Coccidioidis* au fost considerate inițial protozoare, acum însă sunt încadrate ca fungi; au existat controverse în ceea ce privește încadrarea taxonomică pentru *Pneumocystis carinii* acesta a fost considerat inițial parazit, reprezentând un ciclu de viață în evoluția *Trypanosoma crusey*, apoi, până în anul 1976, a fost considerat o specie aparte, iar după anii '80 a fost introdus în regnul fungilor. Analiza genomică a permis identificarea de specii noi patogene - *Candida dubliniensis*, evidențiată în anul 2000 și responsabilă de infecții orofaringiene și fungemii la pacienții cu HIV- SIDA.

Infecțiile fungice sunt actualmente o problemă din ce în ce mai frecventă și mai dificilă în secțiile de

terapie intensivă, fiind gravate de o serie de dificultăți: de diagnostic, de tratament și de o mortalitate foarte mare.

EPIDEMIOLOGIE

În ultimi ani s-a constatat o creștere alarmantă a incidenței infecțiilor fungice invazive, atât a celor comunitare, survenite la pacienții cu infecție HIV, cât și a celor nozocomiale, ce apar deasemenea predominant la pacienții imunocompromiși.² Acest fapt se datorează probabil folosirii din ce în ce mai frecvente a tratamentelor imunosupresive sau a chimioterapiei agresive la pacienții neoplazici, creșterii numărului de cazuri de pacienți transplantați, folosirii extensive a antibioterapiei cu spectru larg.

Importanța clinică acestui tip de infecții rezidă din caracteristicile acestora. Astfel, este vorba de infecții severe, ce survin la pacienți foarte gravi, cu status precar, fiind astfel gravate de o mortalitate semnificativă: în jur de 40% pentru candidozele invazive³ și până la 90% pentru aspergilozele invazive apărute la pacienți transplantați.⁴

Incidența infecțiilor fungice sistemice a crescut în SUA cu 207% între anii 1979-2000, cu o creștere importantă și a cazurilor de sepsis, de 13,7%/ an.⁵

Datele statistice situează infecțiile cu *Candida* drept a patra cauză de sepsis nozocomial în SUA,⁶ după stafilococul auriu, stafilococul coagulazo- negativ și enterococ.

Pentru Europa ierarhia este similară, micozele sistemice ocupând locul cinci ca frecvență printre cauzele de sepsis nozocomial (vezi tabelul nr. 2). Datele au fost colectate din 1417 secții de terapie intensivă din 14 țări europene, incluzând 10038 de pacienți internați într-o anumită zi a anului 1992; s-a

constatat că 44.8% din acești pacienți primeau tratament antiinfecțios, la 17.1% din pacienți fiind implicați și fungi ca agenți etiologici.

Tabelul 1. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance

Agentul etiologic	Nr. de tulpini izolate	Incidență
Stafilococ coagulazo- negativ	3908	31,9 %
Stafilococ auriu	1928	15,7 %
Enterococ	1354	11,1 %
Candida spp.	934	7,6 %

Tabelul 2. Agenții patogeni cel mai frecvent implicați în etiologia cazurilor de sepsis nozocomial la pacienții critici (EPIC-European Prevalence of Infection in Intensive Care, 1992)⁷

Agent patogen	Prevalență (% din nr. de infecții nosocomiale)
Enterobacteriaceae	34.4
S. aureus	30.1
P. aeruginosa	28.7
Stafilococ coagulazo- negativ	19.1
Funghi	17.1

ETIOLOGIE

Infecțiile fungice pot fi determinate de două categorii distincte morfologic: **levuri** („yeasts”) și **hife** sau filamente („moulds”). Au fost descrise și specii dimorfe, ce trec din forma de levură în cea de filament, în funcție de mediu. Exemple: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomices dermatidis* - levuri *in vivo*, hife *in vitro*.

Levurile sunt organisme unicelulare, de mărimea unui leucocit, ce pot fi fagocitate, se divid rapid și se reproduc prin înmugurire. Formează colonii netede, plate, circulare, cremoase. De obicei sunt specii comensale, fiind evidențiate la o treime din populația adultă, aderă la suprafața corpului și supraviețuiesc în condiții de hipoxie. Colonizarea suprafeței cutanate de regulă precede infecția. Pot determina infecții cutanate moderat-severe, dar și infecții ale organelor vitale, în special rinichi, ficat, splina, unde formează microcolonii. Invasia se produce de regulă pe cale hematogenă, fiind frecvent evidențiate în hemocultură. Izolarea în diverse secreții ale organismului **rareori** reprezintă o infecție. **Prototip** pentru levuri- *Candida spp.*

Hifele sunt organisme multicelulare tubulare, septate sau neseptate, ce se reproduc lent, prin spori sau își cresc dimensiunile prin filamente laterale. Nu pot fi fagocitate, ci doar înconjurate de fagocite. Formează colonii cu aspect pufos, „zbârlit”. Sunt specii saprofite, niciodată comensale, nu aderă la suprafața corpului, nu supraviețuiesc la concentrații de oxigen sub 5%. Produc rar colonizarea suprafeței corpului.

De regulă determină infecții severe, cu predilecție la nivelul tractului respirator superior sau inferior, dacă sunt leziuni preexistente la acest nivel. Invasia se produce foarte rar pe cale hematogenă, ca atare se evidențiază rar în hemoculturi. Izolarea în diverse secreții ale organismului de regulă reprezintă o infecție.

Prototip pentru hife- *Aspergillus spp.*

În 90% din totalul infecțiilor fungice invazive sunt implicate speciile de *Candida* și *Aspergillus*, iar *Scedosporium spp.* și *Fusarium spp.* determină aproximativ 80% dintre micozele sistemice considerate rare.⁹

CANDIDA SPP.

- sunt microorganisme comensale, ce se găsesc în mod uzual în flora saprofită a cavității bucale și a tubului digestiv; mai rar apar pe piele (*C. nonalbicans*), în tractul genital feminin, în tractul urinar, la pacienții sondați (*C. albicans*), în spută

- sunt microorganisme unicelulare, de dimensiuni mici- 4-6 μm, ovoidale, cu perete subțire, se reproduc prin înmugurire

- există peste 150 de specii de *Candida*, însă doar 9 sunt considerate patogene pentru om: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*

- sunt microorganisme condiționat patogene, determinând infecții doar la cei cu factori de risc; factorii de risc pot fi de două categorii: care țin de gazdă și factori iatrogeni

- dintre factorii de risc care țin de gazdă, cel mai important este diabetul zaharat, care favorizează însă apariția candidozelor superficiale, nu și a celor sistemice

- factorii iatrogeni asociați cu afectarea sistemică sunt: antibioterapia prelungită (se modifică structura microbiocenozelor, în favoarea fungilor comensali), factori ce determină depășirea barierei cutanate (catetere venoase, implante etc.)

- infecțiile sistemice se produc de regulă pe cale endogenă, fără a fi exclusă însă și transmiterea interumană.

Tabelul 3. Incidența infecțiilor (%) cu *Candida spp.* la pacienți neutropenici și nonneutropenici și CMI 50 (mg/ml) la fluconazol - date provenite din patru studii clinice

Specia	Studii de referință				CMI ₅₀ (mg/ml) ¹³
	Wingard (1995) ¹⁰	Rex (1994) ¹¹	Pfäller (2002) ¹²	Edwards (2005)	
<i>C. albicans</i>	54	56	54	53	0.25
<i>C. tropicalis</i>	25	17	10	16	1.0
<i>C. glabrata</i>	8	13	16	20	16
<i>C. parapsilosis</i>	7	10	15	7	1.0
<i>C. krusei</i>	4	2	2	-	32
Toate celelalte	2	2	3	4	

Deși *Candida albicans* este încă cel mai frecvent implicată în etiologia candidozelor invazive, se remarcă tendința de creștere a frecvenței cazurilor de infecție fungică invazivă cu specii de *Candida non-albicans*, în special cu *C. glabrata* (rezistentă la fluconazol) și *C. parapsilosis*.^{12,14} *Candida krusei* apare în special la pacienții care au primit profilaxie cu fluconazol.

Profilaxia cu fluconazol, deși a dus la scăderea cazurilor de candidoze sistemice, a determinat creșterea alarmantă a incidenței infecțiilor cu fungi filamentoși, în special cu *Aspergillus spp.*^{2,15}

Se remarcă de asemenea tendința de creștere a incidenței infecțiilor fungice considerate rare: mucormicoze, cu *Scedosporium spp* etc.

ASPERGILLUS SPP.

- sunt microorganisme ubicuitare, prezente în apă, aer, sol, alimente și în mod caracteristic în materia vegetală aflată în proces de descompunere

- sunt fungi condiționat patogeni, filamentoși, formând micelii atât în culturi, cât și în organismul gazdă

- se găsește frecvent ca saprofit în căile respiratorii

- au fost identificate până în prezent 180 de specii de *Aspergillus*, împărțite în 18 grupe; majoritatea infecțiilor la om sunt determinate de *A. fumigatus* (80-90%) și *A. flavus* (5-10%), dar mai pot fi implicate și alte specii - *A. niger*, *A. nidulans*, *A. Terreus*¹⁶

- o persoană cu mecanisme de apărare intacte la nivelul tractului respirator nu va face aspergiloză, în ciuda expunerii repetate și inevitabile; dimpotrivă persoanele cu neutropenie severă și prelungită sau cu alterarea activității macrofagelor alveolare (prin corticoterapie de exemplu) au susceptibilitate crescută la infecție

- infecția sistemică se produce de regulă pe cale exogenă, dar au fost descrise și cazuri de infecție endogenă, prin reactivarea unei infecții anterioare sau la pacienții colonizați

- rar infecția invazivă se dezvoltă pe seama unei infecții localizate la nivelul plăgii chirurgicale sau la nivelul unui cateter venos central contaminat

CLASIFICAREA INFECȚIILOR FUNGICE

Infecțiile fungice pot fi clasificate în funcție de localizare în:

1. Infecții fungice superficiale sau „cosmetice”, ce afectează pielea și fanerele

Exemple: tinea pedis - *Trichophyton spp*, tinea versicolor - *Malassezia furfur*, candidoza orală sau genitală - *Candida spp*.

2. Infecții fungice subcutanate ce afectează pielea și țesutul subcutanat, cu posibilă interesare limfatică

Exemple: sporotricoză- *Sporothrix schenckii*, micetom- *Madurella mycetomatis*

3. Infecții fungice invazive sau sistemice - presupun invazia țesuturilor profunde sau fungemie acompaniată de simptomatologie clinică sugestivă.

Cu referire la infecțiile fungice invazive în literatură se folosesc diferiți termeni: infecție sistemică, profundă, viscerală, diseminată, fungemie, candidemie etc. Pentru a se evita confuziile au fost propuse în anul 2002, în cadrul consensului internațional EORTC & IFIG (European Organization for Research and Treatment of Cancer & Invazive Fungal Infections Group), o serie de criterii standardizate pentru definirea infecțiilor fungice invazive la pacienții neutropenici, neoplazici și cu transplant medular; aceste criterii trebuie utilizate cu discernământ la celelalte categorii de pacienți imunodeprimați.⁸

Conform acestui consens infecțiile fungice invazive sunt împărțite în:

1. Fungemie: prezența cel puțin a unei hemoculturi pozitive în prezența semnelor și simptomelor clinice compatibile cu fungul identificat. Evidențierea fungemiei este valabilă pentru speciile de *Candida* sau alți fungi, la pacienții simptomatici; fungemia este foarte rară în infecțiile cu *Aspergillus spp.* (a fost descrisă doar pentru *Aspergillus niger*) sau cu *Penicillium spp.*

2. Infecție fungică invazivă- evidențierea fungilor într-un situs steril fiziologic, fie prin examen histocitologic al unui prelevat obținut prin puncție-aspirație sau biopsie, fie prin cultura pozitivă dintr-un prelevat recoltat steril prin puncție – aspirație dintr-un situs steril fiziologic (cu excepția urinei, sinusurilor și mucoaselor), în prezența semnelor clinice sau radiologice compatibile cu fungul identificat

3. Infecție fungică diseminată: prezența fungilor în două sau mai multe organe sau situsuri anatomice fiziologic sterile și situate la distanță

Infecțiile fungice invazive se împart în două categorii:²¹

- **infecții fungice invazive endemice** sau cu afectare pulmonară - sunt confirmate prin cultură din situsul afectat, în contextul unei simptomatologii sugestive; dacă nu se pot obține culturi sau acestea sunt negative, diagnosticul poate fi confirmat serologic și histopatologic; principalele tipuri de infecție sunt enumerate în tabelul nr. 3

- **infecții fungice invazive oportuniste**

1. Candidoza sistemică - *Candida spp.*

În forma acută, diseminată se manifestă prin: febră, frison, polimialgii, poliartralgii, leziuni cutanate,

roșietice, exudate retiniene; în forma cronică suferința clinică este legată de organul afectat

2. Aspergiloza invazivă - *Aspergillus spp.*

Se manifestă clinic prin febră persistentă și infiltrate pulmonare, în ciuda antibioterapiei, dureri toracice, frecatură pleurală, revărsat pleural, hemoptizii, manifestări clinice și radiologice de sinuzită, cu modificări CT caracteristice

3. Criptococoza cu manifestare pulmonară sau meningiană - *Cryptococcus neoformans*

Clinic: sindrom pseudogripal, leziuni cutanate, cefalee, fără semne de iritație meningeală, tulburări psihice

4. Mucormicoza - *Rhizopus spp, Rhizomucor spp, Absidia spp, Mucor spp, Basidiobolus spp*

Poate avea manifestări clinice pulmonare, asemănătoare aspergilozei sau rinocerebrale, în formele mai agresive, cu secreții nazale serosanghinolente

5. Altele:

- hyalohyphomicoza cu manifestări sistemice-*Fusarium spp, Penicillium spp, Scedosporium spp.*
- pneumonia cu *Pneumocystis carinii*
- infecții sistemice cu *Trichosporon spp, Malassezia furfur*

Tabelul 4. Exemple de infecții fungice sistemice endemice

Afecțiunea	Agentul etiologic	Manifestari clinice
Blastomicoza	Blastomyces dermatidis	Leziuni ulcerative ale pielii, tractului genito-urinar Afectarea SNC
Coccidioidomicoza	Coccidioidis immitis	Infecție pulmonară Diseminare cu osteomielită, artrită, meningită
Paracoccidio- idomicoza	Paracoccidioidis brasiliensis	Infecție pulmonară Leziuni diseminate în piele, mucoase, ggl. limfatici
Histoplasmoza	Histoplasma capsulatum	Ulceratii muco-cutanate Infiltrate pulmonare Hepatosplenomegalie
Penicilinoza	Penicillium marneffei	Leziuni cutanate si subcutanate Limfadenita pulmonară Splénomegalie

FACTORI DE RISC

Infecțiile fungice sistemice survin la pacienții imunodeprezați, fiind descrise cinci mari grupe de risc: pacienții oncologici, infecția HIV, pacienții transplantați (transplant de măduvă hematogenă sau de organe solide), pacienții critici sau cu intervenții chirurgicale laborioase, nou-născuții din secțiile de terapie intensivă.

În tabelul nr. 5 sunt sumarizate principalele situații în care sunt depășite mecanismele de apărare ale organismului.

Tabelul 5. Mecanismele de apărare ale organismului și infecțiile fungice

Mecanism de apărare	Factori predispozanți	Agenti etiologici
Piele	Cateter venos central	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Malassezia furfur</i> <i>Trichosporon spp.</i>
Mucoasa gastro-intestinală	Sonda nazo-gastrică Antibioterapie prelungită Mucozită	<i>Candida spp.</i> <i>Trichosporon spp.</i>
Neutrofile	Chimioterapie Hiperglicemie	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Trichosporon spp.</i> <i>Mucor, fusarium</i> <i>Pseudallescheria boydii</i>
Macrofage	Chimioterapie Hiperglicemie	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Mucorales</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
Imunitate celulară	HIV, limfoame corticoterapie	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>C. immitis</i> <i>Pneumocystis carinii</i>

Cel mai mare risc de infecții fungice sistemice apare la pacienții cu transplant de măduvă hematogenă sau de celule stem hematopoetice, la care predomină infecțiile cu fungi filamentoși, infecții ce sunt responsabile de 20- 50% din cauzele de deces.¹⁷

Factorii de risc pentru infecțiile fungice invazive se pot împărți în două categorii.¹⁸

Factori de risc majori	Factori de risc minori
<ul style="list-style-type: none"> • Imunosupresia: -Neutropenia -Transplantul de măduvă hematogenă sau de organe solide • Trauma severă recentă, arsuri (>50% din suprafața corporală) • Chirurgie majoră abdominală, urologică • Peritonita fecaloidă • Insuficiență renală acută • Insuficiență hepatică • Scoruri mari de severitate (APACHE, SAPS, SOFA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibioterapie cu spectru larg • Nutriție parenterală totală • Ventilație mecanică • Ședere în terapie intensivă > 7 zile • Cateter venos central • Cateter urinar • Hemodializă • Diaree • Neoplazii

Neutropenia este definită ca nr. absolut de neutrofile <500mm³.¹⁹

Acești factori de risc se regăsesc în algoritmul de tratament al infecțiilor fungice invazive la pacientul critic propus în finalul acestui articol, algoritm folosit în prezent în Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență București.

Se consideră risc crescut de infecție fungică invazivă la pacienții care asociază 2 factori de risc majori cu 2 factori de risc minori sau 1 factor de risc major cu 3 factori de risc minori.

La pacienții nonneutropenici prezența factorilor

de risc poate să întărească suspiciunea clinică de infecție fungică.

Infecția sistemică cu *Candida* este frecvent precedată de colonizare. **Colonizarea** se consideră factor de risc independent pentru dezvoltarea unei infecții sistemice.²⁰ Pacienții care nu sunt colonizați au o probabilitate mai mică de a dezvolta o infecție fungică.

DIAGNOSTICUL INFECȚIILOR FUNGICE

DIAGNOSTIC CLINIC

Deoarece infecțiile fungice invazive la pacientul critic au ca etiologie predominantă speciile de *Candida* și *Aspergillus* vor fi prezentate rezumativ caracteristicile clinice doar ale acestor tipuri de infecții.

Candidoza sistemică

- manifestări clinice generale: sindrom inflamator sistemic (febră, tahicardie, tahipnee), alterarea stării generale

- diseminarea pe cale hematogenă poate afecta: rinichiul, SNC, miocardul, ochiul, mai rar plămânul, tubul digestiv și pielea; manifestările clinice sunt în general reduse sau absente, astfel se estimează că mai puțin de jumătate din cazurile de candidoză diseminată sunt diagnosticate în timpul vieții pacientului

- afectarea SNC: tablou clinic polimorf, nespecific cu cefalee, redoare de ceafă, confuzie, dezorientare (mascate însă frecvent de alterarea stării de conștiență)

- afectarea pulmonară: semne de detresă respiratorie; de regulă însă afectarea clinică a plămânului se însoțește de simptomatologie minimă și modificări radiologice nespecifice

- afectare oculară (frecventă în candidoza diseminată): dureri, scotoame, vedere încețoșată, abcese retiniene; se diagnostichează prin examen oftalmologic

Aspergiloza pulmonară invazivă

- febră, tuse seacă, dispnee, dureri toracice cu caracter pleural, hemoptizie, rar pneumotorax

- radiologic: opacități pneumonice cu tendința la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze, pe măsură ce progresează boala

- se poate complica cu diseminarea germenului pe cale hematogenă, la pacienții cu imunopresie severă- aspergiloza invazivă diseminată, cu mortalitate foarte mare, putând fi afectate: SNC, cordul, ochiul, rinichiul, tubul digestiv

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

1. Examen microscopic direct citofungiscopic

- trebuie făcut sistematic, permițând orientarea rapidă a diagnosticului

- frecvent rămâne singura „dovadă” de natură biologică

2. Hemocultura

- pentru o recoltare corectă trebuie respectate următoarele reguli: se recoltează o cantitate suficientă de sânge (10- 20 ml), se recoltează minim două probe în 24ore

- este pozitivă doar în 50% din cazurile de infecție fungică invazivă

- pentru diagnostic este suficientă o singură hemocultură pozitivă

- o hemocultură pozitivă indică infecție și trebuie început tratament antifungic¹⁴

- în prezența unei hemoculturi pozitive, pacientul poate avea sau nu infecție diseminată

3. Culturi din alte prelevate

• urina

- prezența *Candidei* în urină poate însemna contaminare, colonizare sau infecție

- contaminarea, în cazul în care nu sunt respectate regulile de recoltare corectă, apare în special la femei

- colonizarea se referă la aderarea asimptomatică a levurilor la cateterul urinar

- atât în cazul contaminării cât și în cazul colonizării sau al infecției vor apărea un număr mare de colonii, astfel încât nu se poate face diagnosticul diferențial între cele trei situații

- absența piuriei și numărul mic de colonii exclud infecția urinară cu *Candida*

- la pacienții nesondați urocultura se consideră pozitivă la > 10000 UFC/ml la nonneutropenici și 1000UFC/ ml la neutropenici (UFC - unitați formatoare de colonii)

- candiduria la pacienții sondați, asimptomatici nu necesită tratament, ci doar schimbarea cateterului urinar, cu repetarea recoltării

- candiduria la pacienții nesondați, care nu au fost supuși la proceduri care să implice pelvisul sau vezica urinară este sugestivă de infecție pe cale hematogenă

• sputa, lavajul bronho-alveolar (LBA)

- evidențierea *Candida spp* nu are valoare diagnostică și în general nu are consecințe clinice, dacă pacientul nu este simptomatic; schimbarea sondei de intubație și aplicarea orofaringiană de antifungic poate duce la sterilizare - aspect ce pledează pentru colonizare și trebuie luat în considerare ca factor de risc

- prezența *Candidei* în secreția traheală nu este marker de infecție pulmonară cu *Candida*

- confirmarea candidozei pulmonare se face prin examen biptic

- utilizarea excesivă a terapiei antifungice la pacienții ce au colonizare a căilor aeriene duce la selectarea de tulpini rezistente

- Aspergillus se poate izola în spută și la pacienții sănătoși

- evidențierea Aspegillus în LBA, la pacienții cu risc, susține diagnosticul

4. diagnostic serologic

• pentru candidoză- se dozează compusul manan și manoproteinele din structura peretelui celular (markeri de infecție invazivă)

• pentru aspergiloză- se dozează compusul galactomanan în lichidele seroase, urină, LB

• pentru criptocoză- se pot evidenția antigene sau anticorpii în ser, LCR

• pentru histoplasmoză- se evidențiază antigenul polizaharidic de *H. capsulatum* în ser, LBA, urină

5. identificarea speciei, fungigrama

Pentru un diagnostic de laborator **corect** trebuie respectate următoarele etape:

• recoltarea corectă a produsului patologic

• transportul rapid la laborator

• procesarea rapidă a probei în laborator

• examen microscopic direct

• detectarea de antigene, anticorpi fungici

• însămânțarea pe medii corespunzătoare

• izolarea și identificarea speciei pe baza caracteristicilor de cultură, metode biochimice etc.

• testarea sensibilității la antifungice- fungigrama, ori de câte ori este posibil

Agentul etiologic se **confirmă numai prin corelarea rezultatelor** acestor metode.

6. examen anatomo-patologic- confirmă caracterul invaziv al infecției

7. diagnostic imagistic

• ecografie, CT, RMN pentru evidențierea focarelor septice abdominale sau cardiace

• examen oftalmologic pentru evidențierea afectării oculare

TRATAMENTUL INFECȚIILOR FUNGICE INVAZIVE LA PACIENTUL CRITIC

Atunci când ne referim la tratamentul infecțiilor fungice trebuie avute în vedere următoarele trei aspecte: cum justificăm tratamentul, ce dăm și cum putem preveni eșecul acestuia (rezistența la antifungice).

Pentru a răspunde la aceste întrebări vom trece în revistă:

• clasele de antifungice ce pot fi utilizate în tratamentul infecțiilor fungice invazive, cu prezentarea detaliată a antifungicelor nou introduse în practica clinică: voriconazol, caspofungin

• tipurile de tratament antifungic

• rezistența la antifungice și metodele de prevenire ale acesteia

CLASE DE ANTIFUNGICE

În prezent sunt disponibile patru clase de antifungice cu utilizare sistemică:

- poliene
- fluoropirimidine
- azoli
- echinocandine

În tabelul nr. 6 sunt enumerate principalele preparate licențiate pentru tratamentul infecțiilor fungice invazive. ²¹

Tabelul 6. Preparate licențiate pentru tratamentul infecțiilor fungice invazive

Preparat	Denumire comercială
Amfotericina B	Fungizon™
Amfotericina B complex lipidic	Abelcet™
Amfotericina B dispersie coloidală	Amphotec™
Amfotericina B lipozomală	AmBisome™
5-flucitozina	Ancotil™
Fluconazol	Diflucan™
Itraconazol	Trisporal™
Voriconazol	Vfend™
Caspofungin	Cancidas™

Tabelul 7. Susceptibilitatea in vitro a fungilor la principalele preparate antifungice (modificat după ¹⁴)

Specia	Amfotericina B	5-Flucitozina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungin
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S/I*	S	R	S/I**	S
<i>C. krusei</i>	S/I*	I/R	R	S/I**	S
<i>C. lusitaniae</i>	S/R*	S	S	S	S
<i>Aspergillus spp.</i>	S	R	S	S	S
<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	R

S- sensibil, I- intermediar, R- rezistent

* o proporție semnificativă din tulpinile de *C. glabrata* și *C. krusei* au susceptibilitate redusă la amfotericina B; au fost descrise tulpini de *C. lusitaniae* rezistente la amfotericina B

** pentru tulpinile de *C. glabrata* și *C. krusei* CMI_{90%} ale voriconazolului sunt semnificativ mai mari decât la alte specii

Polienele- reprezentant în principal amfotericina B

Amfotericina B este un antibiotic macrolidic polienic produs de *Streptomyces nodosus* (22), fungicid, cu spectru larg, cu o bună eficiență. Este activă pe *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* etc.

Mecanism de acțiune: se leagă ireversibil de ergosterol și alți steroli specifici din structura membranei celulare fungice, determinând formarea de pori membranari, prin care se pierd ioni, macromolecule, cu distrucția în final a celulei. Majoritatea efectelor toxice ale amfotericinei se explică prin legarea acesteia de sterolii din structura celulelor organismului uman.

În tratamentul infecțiilor fungice invazive amfotericina B se administrează în perfuzie intravenoasă. Tratamentul se începe cu o doză test de 1 mg, care se administrează în decurs de 20- 30 minute, sub monitorizarea strictă. Apoi doza se crește progresiv cu 5mg/ zi până se ajunge la dozele țintă de 0.5- 1- maxim 1.25 mg/ kgc/ zi (fără a se depăși de regulă 50 mg/zi). Doza zilnică se dizolvă în 500 ml soluție glucozată și se administrează în decurs de 8-10 ore, zilnic sau o dată la două zile. Doza totală este de 1- 3 g, administrată în decurs de 6- 12 săptămâni. În caz de meningită se poate administra intrarahidian 0.1-0.5 mg de 2-3 ori/ săptămână. Se mai poate administra intrapulmonar, în vezica urinară, intraocular, intraarticular.

După administrarea intravenoasă a unei doze de 50 mg, concentrația plasmatică maximă atinsă este de 0.5-2 μg/ ml, iar cea medie de 0.3- 0.5 μg/ ml. Se leagă în proporție de peste 90% de proteinele plasmatică, are volum de distribuție mic- 0.76l/ kgc, pătrunde în pleură, peritoneu, sinoviale, în condiții de inflamație, unde realizează concentrații de 60- 70 % față de cele plasmatică; traversează în mică măsură bariera hematoencefalică. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 15 zile. Se elimină predominant prin metabolizare, sub forma de metaboliți în urină, mai puțin prin bilă.²²

Toxicitatea amfotericinei B este marcată, în timpul perfuziei apărând la majoritatea pacienților: stare de rău, greață, vărsături, mialgii, artralgi, febră, frison, anorexie, diaree, flebită la locul de administrare; mai rar tulburări de ritm, hipotensiune arterială, dispnee.

Principala reacție adversă este nefrotoxicitatea, la 80% din pacienți apărând în cursul tratamentului valori crescute ale produșilor de retenție azotată în sânge, hematurie, cilindriurie, pierderi urinare de potasiu și bicarbonat, mai rar insuficiență renală acută. Afectarea rinichiului devine severă de regulă la doze mari, ce depășesc 3g și are ca substrat anatomo-patologic tubulopatia distală. Modificările renale sunt lent reversibile.²²

La 20% din pacienți apare acidoza cu hipokaliemie, tradusă clinic prin slăbiciune musculară și modificări ale EKG- ului.

În cursul tratamentului se instalează progresiv anemie normocromă, normocitară, prin deficit de eritropoietină; rar apar leucopenie, trombocitopenie.

În cazul administrării intrarahidiene pot apărea: cefalee, dureri lombare, parestezii, dureri ale membrelor inferioare, dificultăți de micțiune.

Indicațiile tratamentului cu amfotericina B: infecții micotice invazive grave, ce pun în pericol viața bolnavului-candidoze invazive, aspergiloze invazive^{14, 21}; meningite micotice^{14, 23}; criptococoze invazive²⁴; histo-

plasmoza progresivă severă²⁵; coccidioomicoză invazivă²⁵; mucormicoze rinocerebrale²⁵; alte micoze invazive rare.

Utilizarea practică a amfotericinei este limitată de profilul slab de tolerabilitate, având reacții adverse multiple, frecvente și importante; nefrotoxicitatea și reacțiile adverse legate de locul de administrare sunt principalele limitări, acestea impunând frecvent întreruperea tratamentului.²⁶ În ideea îmbunătățirii toleranței s-au dezvoltat preparate încorporate în veziculele lipozomale sau legate de un suport lipidic.

Preparate lipidice de amfotericina B: amfotericina B complex lipidic; amfotericina B lipozomală; amfotericina B dispersie coloidală.

Aceste preparate sunt considerate de linia a doua, fiind rezervate cazurilor cu intoleranță sau refractare la tratamentul cu amfotericina B convențională²⁷. Se va indica tratamentul cu preparate lipidice de amfotericina B în următoarele situații:²⁷

- eșec, în cazul în care se impune administrarea a > 500 mg amfotericina B
- insuficiență renală (creatininemie > 2. 5 mg / dl sau clearance la creatinină < 25 ml/ min)
- creșterea semnificativă a creatininemiei în cursul tratamentului cu amfotericina B (> 2. 5 mg/ dl la adult sau 1,5 mg/ dl la copii)
- reacții adverse acute severe la administrarea de amfotericina B

Dozele optime sunt de 3- 5 mg/ kgc/ zi.

Datele clinice și studiile *in vitro* disponibile până în acest moment, deși nu foarte numeroase, arată că aceste preparate sunt mai puțin toxice, dar la fel de eficiente în comparație cu amfotericina B convențională^{28, 29}, însă costul foarte ridicat și farmacocinetica mai puțin previzibilă împiedică recomandarea acestora ca prima linie de tratament în infecțiile fungice invazive. Pentru preparatele lipidice de amfotericina B, deși redus, riscul de nefrotoxicitate nu a fost complet eliminat.^{26, 27}

Fluoropirimidine - reprezentant principal 5-flucitozina

5-Flucitozina este un antifungic activ pe speciile de *Candida* (cu unele excepții) și pe *Cryptococcus neoformans*. Având în vedere emergența rapidă a rezistenței, flucitozina se folosește **doar** în asociere cu alte antifungice, fie amfotericină, fie azoli.

Mecanism de acțiune: blochează sinteza de ADN fungic și diviziunea celulei fungice. 5-Flucitozina intră în celula fungică cu ajutorul citozin- permeazei și este transformată în 5-fluorouracil. 5-Fluorouracil- ul este convertit fie în 5-fluorouridintrifosfat, care poate fi încorporat în ARN- ul fungic, blocându-se astfel sinteza de proteine, fie în fluorodeoxiuridin monofosfat, inhibitor puternic al timidilat sintetazei.

Se administrează de regulă oral, în doză de 100-150 mg/kgc/zi, divizat în 4 prize, însă în infecțiile severe se poate administra și în perfuzie intravenoasă. După administrare se absoarbe rapid din tubul digestiv, având o biodisponibilitate de 84%; concentrația plasmatică maximă- 30-40 μg/ml se atinge în 2-4 ore, timpul de înjumătățire plasmatic- 4.2 ore. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție redusă- 4%, se distribuie larg în țesuturi, inclusiv în lichidul cefalorahidian, unde se realizează concentrații de 75 % față de cele plasmatică. Se elimină prin urină, netransformată. Doza trebuie ajustată în insuficiența renală: se prelungește intervalul dintre prize, iar la clearance de creatinină < 10-20 ml/min, se administrează în priză unică. În general este bine tolerată, principalele reacții adverse fiind: greață, vărsături, diaree, erupții cutanate maculopapulare, alopecie, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice. La 5% din bolnavi apar în cursul tratamentului anemie, trombo-citopenie, neutropenie, fiind descrise și cazuri rare de aplazie medulară și agranulocitoză. Afectarea hematologică apare în special atunci când se folosesc doze mari (nivel plasmatic > 100 μg/ml) sau la pacienți cu insuficiență renală.²²

Indicațiile tratamentului cu 5-flucitozina: criptococoză meningeală, în asociere cu amfotericina B sau fluconazol²³; meningită candidozică, în asociere cu amfotericina B¹⁴; peritonita candidozică, în asociere cu amfotericina B.¹⁴

Azoli. Există două tipuri de derivați azolici: imidazolici și triazolici (itraconazol, fluconazol, voriconazol).

Voriconazol. Este un derivat triazolic nou, cu spectru larg. Este activ atât pe levuri, cât și pe fungi filamentoși. Principalii agenți pe care este activ *in vitro* sunt: speciile de *Aspergillus*, speciile de *Candida*, inclusiv cele rezistente la derivații triazolici mai vechi, de tip fluconazol, *Scedosporium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Penicillium*, *Sporothrix*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* etc.³⁰

In vitro are acțiune de tip fungicid asupra speciilor de *Aspergillus*, dar și pe cele de *Fusarium* (frecvent rezistente la fluconazol, amfotericina B) sau de *Scedosporium* (de regulă multirezistente). Pe celelalte tipuri de tulpini are efect fungistatic. Pe baza datele *in vitro* se consideră că o tulpină este sensibilă la voriconazol la CMI_{90%} între 0.5 și 2 μ/ml.³¹

Mecanism de acțiune: inhibă 14 α-sterol demetilaza, enzimă dependentă de citocromul P450, blocând astfel o etapă în biosinteza de ergosterol din structura membranei celulare fungice.

Voriconazolul se poate administra atât pe cale orală, cât și parenterală, biodisponibilitatea fiind foarte bună (>96%) în ambele situații. Astfel în practică cele două căi de administrare sunt superpozabile. Absorbția

se face rapid, concentrația plasmatică maximă atingându-se în circa 2 ore; are volum mare de distribuție (4.6l/kgc) și se distribuie larg în țesuturi, inclusiv în lichidul cefalorahidian. Legarea de proteinele plasmatică este de 58%.

Tabelul 8. Susceptibilitatea *in vitro* la azoli a tulpinilor de *Candida* izolate la pacienți adulți cu fungemie (modificat după¹²)

Specia	% tulpini susceptibile		
	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	95	98	99
<i>C. glabrata</i>	8	70	90
<i>C. parapsilosis</i>	64	100	100
<i>C. tropicalis</i>	68	96	97
<i>C. krusei</i>	0	9	100
<i>C. guilliermondii</i>	40	100	100
<i>C. lusitaniae</i>	50	100	100

Se metabolizează hepatic, prin intermediul unor izoenzime ce aparțin sistemului citocromului P450: CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4, rezultând mai mulți metaboliți. Farmacocinetica voriconazolului este neliniară, datorită saturării mecanismului de metabolizare și prezintă o mare variabilitate interindividuală, determinată de polimorfismul genetic al izoenzimei CYP2C19.

Mai puțin de 2% din cantitatea de voriconazol administrată se elimină ca atare prin urina. Metaboliții voriconazolului se elimină predominant urinar.

În cazul administrării orale se recomandă ca aceasta să se facă la cel puțin o oră distanță de masă.

În general la inițierea tratamentului trebuie folosit un regim de încărcare, urmat apoi de o doză de întreținere. În absența dozei de încărcare, concentrația plasmatică medie se atinge abia în 6 zile.

Posologia și ritmul de administrare ale voriconazolului sunt sumarizate în tabelul nr. 8.

Tabelul 9. Posologia și ritmul de administrare al voriconazolului la adulți și la copii

Doze	Intravenos	Oral
	Adulți	
Doza de încărcare (primele 24 ore)	6 mg/kgc x2/zi	400 mgx 2/ zi 200mg x 2/zi (< 40 kg)
Doza de întreținere	4 mg/kgc x2/zi	200mg x 2/zi 100 mg x2/zi (< 40 kg)
Copii		
Doza de încărcare- (primele 24 ore)	6 mg/kgc x2/zi	6 mg/kgc x2/zi
Doza de întreținere	4 mg/kgc x2/zi	4 mg/kgc x2/zi

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă sau sex, dar se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată (clasa Child- Pugh A și B) se mențin aceleași doze de încărcare, dar doza de întreținere se reduce

la jumătate. Nu se administrează la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară-moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozelor administrate oral, dar se impune monitorizarea strictă a funcției renale. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, cu clearance la creatinină < 50 ml/min, în cazul administrării intravenoase de voriconazol apare acumularea excipientului; ca atare nu se recomandă administrarea de voriconazol intravenos, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. În cazul sedințelor de hemodializă cu durata de sub 4 ore nu se impun doze suplimentare.

Voriconazolul fiind metabolizat de izoenzimele citocromului P450, inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot influența concentrația plasmatică a preparatului. Astfel apar numeroase interacțiuni medicamentoase:³⁰

- este contraindicată administrarea concomitentă a voriconazolului cu: rifampicină, carbamazepină, fenobarbital (inductori puternici ai CYP450)

- este contraindicată administrarea concomitentă a voriconazolului cu: cisapride, chinidină, pimozidă, terfenadină, astemizol- risc de alungire a intervalului QT și de aritmii tip „torsada vârfurilor”

- este contraindicată administrarea concomitentă de voriconazol și derivați de ergot, sirolimus

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu ciclosporină se recomandă reducerea la jumătate a dozelor de ciclosporină și monitorizarea funcției renale

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu tacrolimus se recomandă reducerea cu o treime a dozelor de tacrolimus și monitorizarea funcției renale

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu anticoagulante orale se recomandă monitorizarea timpului de protrombină și ajustarea dozelor de anticoagulant (risc de prelungire a timpului de protrombină)

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu antidiabetice orale de tip sulfoniluree se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (risc de hipoglicemie)

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu hipolipemiante de tip lovastatina se recomandă reducerea dozei de statină (risc de rhabdmioliză; interacțiunea voriconazol- lovastatină a fost demonstrată doar *in vitro*)

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu benzodiazepine tip midazolam, triazolam se recomandă reducerea dozelor de sedative (risc de efect sedativ prelungit; interacțiunea voriconazol-benzodiazepine a fost demonstrată doar *in vitro*)

- în cazul administrării concomitente de voriconazol și omeprazol se recomandă înjumătățirea dozelor de omeprazol

- administrarea concomitentă de voriconazol și fenitoina trebuie evitată, cu excepția situației în care beneficiile depășesc riscurile; în cazul administrării concomitente doza de întreținere a voriconazolului trebuie dublată (atât în cazul administrării orale, cât și în cazul administrării parenterale), iar concentrațiile plasmatiche de fenitoina atent monitorizate

- administrarea concomitentă de voriconazol și rifabutină trebuie evitată, cu excepția situației în care beneficiile depășesc riscurile; în cazul administrării concomitente doza de întreținere a voriconazolului trebuie ajustată (atât în cazul administrării orale, cât și în cazul administrării parenterale), iar efectele adverse ale rifabutinei atent monitorizate

- în cazul administrării concomitente a voriconazolului cu antiretrovirale se impune monitorizarea atentă a fenomenelor de toxicitate și/ sau a pierderii eficienței tratamentului

Reacții adverse la voriconazol:³⁰

- **frecvente:** tulburări de vedere, la aproximativ 40% din pacienți³², constând în fotofobie, vedere încețoșată, alterarea percepției culorilor, alterarea pragului de percepție vizuală; sunt în general ușoare, tranzitorii, rapid și complet reversibile, de regulă nu impun întreruperea tratamentului; febră, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree; cefalee, amețeli, anxietate, depresie, parestezii, edeme, rash cutanat, alterarea tranzitorie a testelor funcționale hepatice, alterări ale hemogramei: anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie;

- **rare:** reacții alergice, reacții anafilactoide, tulburări de ritm și de conducere, gingivită, glosită, hepatomegalie, hepatită, insuficiență hepatică, pancreatită, colita pseudomembranoasă, limfadenopatie, depresie medulară, agranulocitoză, CID, limfangită, hiper- sau hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, sindrom extrapiramidal, sindrom Guillan-Barré, edem pulmonar, ARDS, eczemă, psoriazis, sindrom Stevens-Johnson, lupus discoid, eritem polimorf etc.

Intensitatea acestor reacții adverse este de regulă mică sau moderată și se consideră a avea importanță redusă în contextul tratamentului unor pacienți critici.³²

Principalele indicații ale voriconazolului:

1. Tratamentul aspergilozei invazive^{32,33,34}
2. Tratamentul infecțiilor fungice invazive severe cu specii de *Candida* rezistente la fluconazol³⁵
3. Tratamentul infecțiilor fungice severe determinate de *Scedosporium spp*, *Fusarium spp*.

Voriconazolul nu se folosește în tratamentul antifungic profilactic.

Itraconazol

- este activ pe tulpinile de *C. albicans*, mai puțin pe *C. nonalbicans*
- este activ pe *Aspergillus spp*.

- se poate administra atât oral, cât și intravenos
- doza uzuală: 400 mg/ zi în două prize
- indicații: tratament profilactic,¹⁴ infecții fungice cu germeni susceptibili.

Fluconazol

- este activ pe tulpinile de *Candida*, mai puțin pe *C. glabrata*, *C. krusei*
- este activ pe *Aspergillus spp*, *C. neoformans*, *H. Capsulatum* și alți fungii rari
- se poate administra atât oral, cât și intravenos
- are biodisponibilitate >90%, se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 11%, are volum de distribuție de 0.8 l/ kgc
- traversează bariera hematoencefalică
- realizează în LCR, spută, secreție vaginală concentrații similare cu cele plasmatică
- timp de înjumătățire plasmatic - 30 ore
- se elimină renal, ca atare, în proporție de 80%
- dozele trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală: pentru un clearance la creatinină între 21-50 ml/min doza se înjumătățește, iar dacă clearance-ul la creatinină este între 11-20 ml/min doza se reduce la un sfert
- doza uzuală: 400 mgx2/zi în două prize, p.o. sau i.v.
- indicații: tratament profilactic,¹⁴ infecții fungice cu germeni susceptibili

Echinocandinele - **reprezentanți principali Micafungin, Anidulofungin, Caspofungin (singurul preparat disponibil în România)**

Caspofunginul este un compus lipopeptidic semisintetic, sintetizat dintr-un produs de fermentație al *Glarea lozoyensis*.

Mecanism de acțiune: inhibiția noncompetitivă a sintezei de 1,3 b-D glucan, component esențial al chitinei din structura peretelui fungic, compus ce nu se regăsește în compoziția celulelor mamiferelor; inhibiția sintezei de 1,3 b-D glucan duce la distrugerea în final a fungilor de tip levuri. Astfel caspofunginul are efect bactericid față de speciile de *Candida*. Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat și efectul bactericid al echinocandinelor asupra speciilor de *Aspergillus*, determinând liza capetelor apicale și a punctelor de ramificație ale hifelor.

Având în vedere acest tip de mecanism de acțiune se explică pe de o parte tolerabilitatea mai bună a preparatului, comparativ cu polienele și azolii, ce interferează cu sterolii membranari, inclusiv din structura celulelor organismului gazdă, iar pe de altă parte absența rezistenței încrucișate între aceste clase de antifungice. Este posibilă asocierea terapeutică a caspofunginului cu alte clase de antifungice, asocierea având fie efect aditiv, fie sinergic.

Caspofunginul este activ pe toate speciile de *Candida*, inclusiv pe cele rezistente la azoli, pe toate speciile de *Aspergillus*, pe *Pneumocystis carinii*, *Coccidioidomycosis spp*, *Alternaria spp*. Nu acționează

pe *Cryptococcus neoformans*, *Scedosporium spp*, *Fusarium spp*, *Trichosporon spp*, *Mucormycosis*.

Este disponibil doar în formă cu administrare parenterală. După administrarea intravenoasă se leagă de proteinele plasmatică în proporție ridicată, de peste 90%, iar volumul de distribuție este mic.

Farmacocinetica caspofunginului este non-liniară, apărând acumulări moderate în caz de doze multiple. Se metabolizează hepatic, prin hidroliză și N-acetilare, independent de sistemul citocromului P450. Metaboliții rezultanți nu au activitate antifungică.

Doze uzuale: 70mg/ zi – doza de încărcare, 50mg/ zi – doza de întreținere.

Nu este necesară reducerea dozelor în funcție de vârstă sau sex, la cei cu insuficiență renală, hemodializă, insuficiență hepatică ușoară; la cei cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) se impune reducerea dozei de întreținere la 35mg/ zi. Nu există experiență în administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Interacțiuni medicamentoase:

- metabolizarea caspofunginului nu este influențată de enzimele sistemului citocrom P450³⁶

- interacțiunile medicamentoase ale caspofunginului sunt limitate:

- cu ciclosporina - caspofunginul nu influențează farmacocinetica ciclosporinei, însă în cazul administrării concomitente, cresc concentrațiile plasmatică de caspofungin și nivelul seric al transaminazelor (tranzitor);³⁷ ca atare se recomandă evitarea administrării concomitente a celor două preparate (cu excepția situației în care beneficiile depășesc riscurile), ceea ce poate limita folosirea caspofunginului la pacienții transplantați

- cu tacrolimus - în cazul administrării concomitente a celor două preparate nivelul seric de tacrolimus crește cu până la 20%³⁷

- în cazul administrării concomitente a caspofunginului cu: fenitoină, rifampicină, dexametazonă, carbamazepină, efavirenz, nelfinavir, nevirapine dozele de întreținere trebuie crescute de la 50 la 70 mg/zi la pacienții care nu răspund favorabil la tratament³⁸

Reacțiile adverse ale caspofunginului:

- frecvente (incidența > 1%): flebită la locul de administrare, febră

- mai puțin frecvente (incidența < 1%): cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, prurit, erupții cutanate, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, trombocitopenie, leucopenie

Indicațiile tratamentului cu caspofungin:

1. Candidoză sistemică cu *Candida albicans* – rezistentă la fluconazol³⁹

2. Candidoză sistemică cu *Candida non-albicans* - rezistentă la fluconazol³⁹

3. Candidoză esofagiană la pacienții imuno-deprimați^{40,41}

4. Aspergiloză invazivă, ca alternativă la terapia cu Amfotericină B⁴²

5. Terapie empirică la pacientul neutropenic febril⁴³

Caspofunginul nu se folosește în tratamentul antifungic profilactic.

STUDII CLINICE PE BAZA CĂRORA SE UTILIZEAZĂ NOILE PREPARATE ANTIFUNGICE

Principalele studii clinice pe care se bazează indicațiile terapeutice actuale ale antifungicelor noi, Voriconazol și Caspofungin:

Walsh 2002⁷⁷

Design	Studiu prospectiv, randomizat, controlat, dublu-orb, 849 pacienți, studiu de noninferioritate
Antifungice comparate	Amfotericina B liposomală vs Voriconazol în tratamentul empiric la pacientul neutropenic febril
Obiectiv primar	Eficacitate (scor compus)
Rezultate/Comentarii	Voriconazolul nu a îndeplinit criteriul de noninferioritate față de Amfotericina B liposomală

Herbrecht R. și colab, Grupul de lucru al EORTC & IFIG³⁴

Design	Studiu prospectiv, randomizat, comparativ, 277 pacienți, studiu de noninferioritate
Antifungice comparate	Amfotericina B vs Voriconazol în tratamentul aspergilozelor invazive
Obiectiv primar	Analiza MITT (intenția de schimbare a tratamentului)
Rezultate/Comentarii	Voriconazolul îmbunătățește supraviețuirea (70.8% vs. 57.9%) și are reacții adverse mai reduse comparativ cu amfotericina B în aspergiloza invazivă

Walsh 2004⁴³

Design	Studiu prospectiv, randomizat, controlat, dublu-orb, 1095 pacienți, studiu de noninferioritate
Antifungice comparate	Amfotericina B liposomală vs Caspofungin în tratamentul empiric la pacientul neutropenic febril
Obiectiv primar	Eficacitate (scor compus)
Rezultate/Comentarii	Caspofunginul a îndeplinit obiectivul primar. Caspofunginul nu este inferior Amfotericinei B liposomale în tratamentul empiric

Maertens 2002⁴²

Design	Studiu noncomparativ, „de salvare”, 83 pacienți
Antifungice comparate	Caspofunginul în tratamentul aspergilozei invazive la pacienții cu intoleranță la amfotericină, azoli
Obiectiv primar	Eficiența clinică, tolerabilitate
Rezultate/Comentarii	Caspofunginul poate fi folosit în tratamentul aspergilozei invazive la pacienții ce nu tolerează terapia standard

Eficacitatea antifungicelor, stabilită ca obiectiv primar al studiilor de mai sus, este apreciată prin **scorul compus**, care cuprinde următoarele cinci elemente:

- rezoluția febrei, la un anumit moment, definit pentru fiecare studiu în parte
- rezoluția infecției inițiale
- recurența infecției în timpul tratamentului sau în primele zile după întreruperea terapiei
- întreruperea prematură a tratamentului datorită toxicității sau lipsei de eficacitate
- supraviețuirea postterapie (fiecare deces se consideră ca eșec al terapiei)

Studiile nu au relevanță statistică pentru a aprecia adecvat diferențele între elementele individuale ale scorului compus.

Tabelul 10. Dozele maxim admise pentru antifungice

Preparatul	Dozele maxime recomandate
Amfotericina B	1.25 mg/ kg/zi
Amfotericina B complex lipidic	5 mg/ kg/ zi
Amfotericina B dispersie coloidală	4 mg/ kg/ zi
Amfotericina B liposomală	5 mg/ kg/ zi
5- Flucitozina	100- 150 mg/ kg/ zi p.o sau i. v. în 4 prize
Fluconazol	800 max. 1600 mg/ zi
Itraconazol	400- 800 mg/ zi p. o 400 mg/ zi i. v. 2 zile, apoi 200 mg/ zi
Voriconazol	400 mg/ zi p.o. în 2 prize 6 mg/ kgcx2/ zi i.v. doza de încărcare, apoi 4 mg/ kgcx2/ zi (la 12 ore)
Caspofungin	70 mg/ zi i. v. doza de încărcare, apoi 50 mg/ zi

În tabelul nr. 10 sunt rezumate principalele caracteristici farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor disponibile în prezent pentru tratamentul infecțiilor fungice invazive.

PRINCIPII DE ABORDARE TERAPEUTICĂ

Conferința de consens EORTC & IFIG (2002) a definit termenii de infecție fungică dovedită, probabilă și posibilă și a propus o serie de criterii standardizate, valabile doar la pacienții neutropenici, neoplazici și transplantați, criterii care trebuie utilizate cu discernământ la celelalte categorii de pacienți imunodeprimați. Astfel:

- Infecția fungică invazivă **dovedită** - fungemie sau localizări profunde, documentate histologic sau micologic
- Infecția fungică invazivă **probabilă** -

Tabelul 11. Farmacocinetica și farmacodinamia antifungicelor (adaptat după ³⁰)

	Amfotericina B convențională	Amfotericina B lipozomală	5- Flucitozina	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungin
Modalități de administrare	i. v.	i. v.	p. o. i. v.	p. o. i. v.	p. o. i. v.	p. o. i. v.	i. v.
Biodisponibilitate	?	?	84%	55%	> 90%	96%	?
Legarea de prot. plasmatică	> 90%	?	4%	99.8%	11- 12%	58%	97%
T_{1/2} plasmatic (h)	15 zile	100- 153	4.2	În funcție de doză	30	În funcție de doză	40- 50
Metabolizare	Renală	?	Nu	hepatică	renală	hepatică	hepatică
Farmacocinetică	Liniară	Non- liniară	liniară	Non- liniară	liniară	Non- liniară	Non- liniară
Mecanism de acțiune	Legare de ergosterol	Legare de ergosterol	Inhibă sinteza ADN fungic	Inhibă sint de ergosterol	Inhibă sinteza de ergosterol	Inhibă sinteza de ergosterol	Inhibitor de β D glucan
Indicații principale	Candidoze, Aspergiloze invazive, severe Infecții micotice rare, severe	În caz de intoleranță la amfotericina B convențională	Criptococoză meningeală Meningită, peritonită candidozică	Infecții micotice cu tulpini susceptibile Tratament profilactic	Infecții micotice cu tulpini susceptibile Tratament profilactic	Aspergiloza Infecții candidozice Infecții severe cu <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i>	Ter. empirică neutropenici febrili Infecții candidozice severe Aspergiloză invazivă
Observații	<i>Avantaje</i>						
	fungicid spectru larg rezistență rară	toxicitate mai redusă	ajunge în LCR	se poate adm po ajunge în LCR	se poate adm po ajunge în LCR	spectru larg activ de tulpinile de <i>Candida</i> rezistente la azolii mai vechi de prima linie în trat aspergilozei, micozelor rare ajunge în LCR	fungicid mecanism de acțiune nou toleranță bună nu interferează cu CYP450 rezistență rară prima alegere în trat empiric la p neutropenici febrili
	<i>Dezavantaje</i>						
	toxicitate mare nefrotoxicitate!	farmacocin. imprezizibilă preț ridicat	rezistență frecv se fol doar în asociații	rezistență frecventă interacțiuni medicamentoase multiple	rezistență frecventa pt. <i>C.nonalbicans</i>	fungistatic pe <i>Candida spp</i> interacțiuni medicamentoase multiple	disponibil doar parenteral

Tabelul 12. Modificarea dozelor de antifungic la grupe speciale de pacienți ^{22,30, 38}

Populația	Amfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungin
Vârstnici (> 65ani)	Nu	Nu	Nu*	Nu*
Sex	Nu	Nu	Nu	Nu
Insuficiență renală	Se întrerupe administrarea	½ din doza uzuală pt. Cl creat de 21- 50 ml/ min ¼ din doza uzuală pt. Cl creat de 11- 20 ml/min	Se recomandă doar preparatele orale în caz de IR moderată, severă	Nu
Insuficiență hepatică		Nu	Doza standard de încărcare Doza de întreținere redusă la jumătate în insuf. hepatică ușoară, moderată Nu se administrează în insuf. hepatică severă	Doză standard de încărcare Doză de întreținere 35mg/ zi în insuf. hepatică moderată Nu se administrează în insuf. hepatică severă

*se recomandă monitorizarea strictă

- Cel puțin un criteriu legat de organismul gazdă+
- Un criteriu microbiologic +
- Un criteriu clinic major (sau două criterii clinice minore)
- Infecția fungică invazivă **posibilă** -

- Cel puțin un criteriu legat de organismul gazdă+
- Un criteriu microbiologic **sau** un criteriu clinic major (sau două criterii clinice minore)
- Criteriile la care se face referire mai sus sunt legate de organismul gazdă, microbiologice și clinice.

Criteriile legate de gazdă sunt:

- neutropenie $< 500/\text{mm}^3$, care persistă > 10 zile
- febră persistentă $> 96\text{h}$, în ciuda antibioterapiei cu spectru larg, la un pacient cu risc
- febra $> 38^\circ\text{C}$ sau hipotermie $< 36^\circ\text{C}$ în prezența unei circumstanțe predispozante
- neutropenie peste 10 zile, în ultimele 60 zile
- utilizare recentă sau actuală de imunosupresoare
- infecție fungică invazivă documentată sau probabilă în cursul unei perioade anterioare cu neutropenie
- co-existența infecției HIV
- semne și simptome sugestive pentru reacția „grefă contra gazdă”
- corticoterapie prelungită, peste trei săptămâni, în ultimele 60 zile

Criteriile microbiologice sunt:

- cultură pozitivă din spută sau lavaj bronhoalveolar (LBA) pentru fungi filamentoși (*Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Zygomycetes*, *Scedosporium spp.*) sau pentru un fung endemic
- cultură pozitivă sau examen direct pozitiv pentru *Cryptococcus spp.* în spută sau LBA
- antigen aspergilar pozitiv în LBA, LCR sau în peste două hemoculturi
- antigen critocococcic pozitiv în sânge
- examen citologic direct pozitiv în fluide biologice normal sterile
- antigen de *Histoplasma capsulatum* pozitiv în sânge, urină, LCR
- două uroculturi pozitive cu levuri, în absența cateterului urinar
- *Candida spp.* în urină, în absența cateterului urinar
- hemocultură pozitivă cu *Candida spp.*

Criteriile clinice, în funcție de focarul unde a fost identificat fungul, sunt:

- infecții de tract respirator inferior
- criterii majore: computer tomograf- modificări recente (cavități, semnul „haloului”, semnul „cornului”) în absența unei alte infecții
- criterii minore: simptomatologie- tuse, dureri toracice, hemoptizie, dispnee, frecătură pleurală, un nou infiltrat, pleurezie
- infecție sinusală
- criterii majore: dovada radiologică a unei infecții invazive de sinus (eroziune de perete sinusal, exinderea la structurile de vecinătate, distrucție extensivă a oaselor de la baza craniului)
- criterii minore: rinoree, obstrucție nazală, ulcerării nazale, escară a mucoasei nazale, tumefacție periorbitară
- infecție SNC
- criterii majore: semne radiologice sugestive de

infecție SNC: mastoidită, empiem extradural, leziune intracerebrală sau spinală

- criterii minore: semne neurologice de focar-hemipareză, afectare de nervi cranieni; tulburări psihice, sindrom meningeal, anomalii LCR, în absența altor etiologii

- infecții fungice diseminate
- leziuni cutanate: papule, noduli
- semne oculare de corioretinită micotică sau enoftalmie

- candidoze cronice diseminate
- CT, RMN, ecografie: mici abcese hepato-splenice periferice

- fosfataza alcalină crescută

- candidemii

- criteriile clinice nu sunt necesare pentru diagnosticul de candidemie probabilă

- nu există o definiție pentru candidemia posibilă

În funcție de gradul de documentare al infecției fungice invazive, tratamentul acestora poate fi:

- **Profilactic (profilaxie țintită)** - în absența infecției, la pacienții cu risc crescut de infecție fungică invazivă; riscul trebuie apreciat folosind criteriile bine definite în literatura de specialitate

- **Empiric sau de primă intenție** - în absența documentării micologice propriu-zise

- **Prezuntiv precoce** - pentru o infecție fungică probabilă sau posibilă

- **Curativ sau țintit** - în cazul unei infecții fungice dovedite

Profilaxia

Profilaxia are drept scop prevenirea dezvoltării unei infecții fungice invazive în perioada de risc.

În general în literatură se folosesc mai mulți termeni, atunci când ne referim la profilaxie:

- profilaxie primară, adresată tuturor pacienților cu factori de risc

- profilaxie secundară- tratament profilactic, după un prim episod de infecție

- profilaxie țintită, adresată pacienților cu risc crescut, **singurul tip de profilaxie** care se justifică în cazul tratamentului antifungic

Noțiunea de profilaxie antifungică nu trebuie să fie suprapusă pe cea de antibiopprofilaxie, cele două tipuri având indicații și durată complet diferite.

În cazul pacienților din secțiile de terapie intensivă generală **nu se recomandă** tratament antifungic cu viză profilactică,¹⁴ cu excepția acelor pacienți internați în secții de terapie intensivă în care există rată mare de candidoze invazive, în ciuda măsurilor active, agresive de control al infecțiilor - **grad de recomandare I-A** (grad bun de recomandare, susținut de cel puțin un trial clinic controlat, corect randomizat).

Tratamentul profilactic are indicații restrânse:¹⁴

• pacienții neutropenici cu transplant de măduvă hematogenă sau în tratament cu citotoxice pentru leucemie acută - **grad de recomandare I-A**

• pacienții cu transplant hepatic, care asociază cel puțin doi factori de risc din următorii - **grad de recomandare I-A:**

- Retransplant
- Creatininemie > 2mg/ dl
- Coledocojejunostomie
- Administrarea a > 40 U MER intraoperator
- Colonizare fungică evidențiată în perioada perioperatorie (2 zile preoperator sau 3 zile postoperator).

Durata optimă a profilaxiei nu este foarte bine stabilită: pe toată perioada de risc crescut pentru prima categorie de pacienți sau în perioada postoperatorie precoce, pentru primitorii de transplant hepatic.

Pentru profilaxie se pot folosi:

- fluconazol p.o. 400mg/ zi
- itraconazol p.o. 2.5mg/ kgcx2/ zi

Nu se recomandă folosirea profilactică a noilor preparate antifungice: voriconazol, caspofungin.

Tratamentul empiric

Principiile tratamentului antifungic empiric:⁴⁴

- terapie inițială cu spectru larg
- identificarea rapidă a agentului etiologic
- reconsiderarea tratamentului în funcție de rezultatele de laborator, pe **principiul dezesescalării.**

La inițierea tratamentului trebuie ales un antifungic cu spectru larg, care să acopere atât fungii de tip levuri, cât și pe cei filamentoși (*Candida albicans*, *Candida nonalbicans*, *Aspergillus spp*), fungicid, de preferat cu administrare parenterală, cu cât mai puține reacții adverse și la care nu s-au descris tulpini rezistente până în prezent.

Motivație: pe baza unor trialuri clinice prospective, randomizate, s-a demonstrat că pacienții neutropenici febrili, cu febră persistentă sub tratament antibiotic cu spectru larg, au risc de 20% de a dezvolta o infecție fungică invazivă manifestă clinic.^{45, 46}

Terapia antifungică empirică scade riscul de dezvoltare al unei infecții fungice invazive, cu manifestări clinice, la pacienții cu risc crescut.^{45,47} Terapia antifungică precoce adecvată scade morbiditatea și mortalitatea asociată infecției fungice.

Indicațiile tratamentului empiric sunt:¹⁴

I. pacienții **neutropenici**, cu **febră** persistentă după 4- 7 zile de **antibioterapie adecvată**

II. pacienții **nonneutropenici**, cu **febră**, ce asociază **factori de risc** pentru infecție fungică invazivă

I. Tratamentul antifungic empiric la pacienții neutropenici febrili

Alternative terapeutice: **Caspofungin**⁴³- doza uzuală

Amfotericina B - 0.5- 0.7 mg/ kgc/ zi - **grad de recomandare II-A** (grad bun de recomandare, susținut de cel puțin un trial clinic controlat, fără randomizare).

Caspofunginul este prima alegere deoarece:

- are activitate fungicidă
- este activ pe toate speciile de *Candida*, inclusiv pe cele rezistente la azoli
- este activ pe toate speciile de *Aspergillus*
- are eficiență similară cu amfotericina B, dar este mai bine tolerat ⁴³
- are nefrotoxicitate mult mai redusă decât amfotericina B
- are interacțiuni medicamentoase reduse.

Pentru derivații de azol mai vechi, tip itraconazol, fluconazol, există risc de rezistență, în special pentru speciile de *Candida nonalbicans*, mai ales la pacienții care au primit anterior tratament cu azoli.

Fluconazolul (400mg/ zi) poate fi considerat ca alternativă doar dacă:

- pacientul are risc scăzut de aspergiloză invazivă
- nu are semne sau simptome sugestive de aspergiloză
- există risc scăzut de infecție cu tulpini de *Candida* rezistente la azoli, conform datelor epidemiologice locale
- pacientul nu a primit anterior tratament antifungic cu azoli
- **grad de recomandare I-A**

Voriconazolul trebuie rezervat pentru tratamentul empiric la pacienții cu transplant de măduvă hematogenă sau la cei cu recăderi de leucemie acută, fără neutropenie - **grad de recomandare I-A.**¹⁴

Odată început tratamentul empiric, acesta trebuie continuat până când se remite neutropenia.

II. Tratamentul antifungic empiric la pacienții nonneutropenici febrili, cu factori de risc- grad de recomandare III-C (recomandare susținută de opinia experților, studii descriptive)

Deși fungii reprezintă una din cele mai frecvente cauze de sepsis la pacienții critici, care asociază multipli factori de risc pentru infecțiile fungice invazive (antibioterapie cu spectru larg, cateter venos central, intervenții chirurgicale, colonizare), iar diagnosticul precoce este dificil, totuși utilitatea tratamentului în această situație nu este foarte bine definită.¹⁴

Tratamentul antifungic empiric ar trebui limitat doar la situațiile în care:

- există colonizare, de preferat în situsuri multiple
- + alți factori de risc asociați
- fără altă cauză corectabilă de febră

Alternative terapeutice: **Amfotericina B**, **Fluconazol** p.o sau i.v

Pentru a orienta diagnosticul de infecție fungică spre o etiologie cât mai exactă și a face posibilă inițierea cât mai precoce și mai adecvată a tratamentului, s-au stabilit corelații între tipul de patologie, modul de transmitere și segmentul afectat pe de o parte și etiologia cea mai probabilă pe de altă parte, fie candidoze, fie aspergiloze.

Tabelul 13. Tipuri de infecții fungice la pacienții imunodeprimați

	<i>Candida spp</i>	<i>Aspergillus spp</i>
Tip de pacient	Critic(chirurgical), neutropenic, nutriție parenterală totală, cateter venos central, corticoterapie, nou-nascut	Neutropenic, transplantat, corticoterapie, ars, BPOC
Mod de transmitere	Endogen, nosocomial (prin mâinile personalului), acces vascular	Aerian, nosocomial (prin mâinile personalului)
Organ afectat	Rinichi, ficat și splină, endoftalmia, endocardita, meningita, tract gastro-intestinal, os	Plămân, sistem nervos central, sinusuri, piele, os

Tratamentul prezumtiv precoce

Tratamentul prezumtiv precoce are drept scop tratarea unei infecții fungice probabile sau posibile. Se referă la inițierea tratamentului la un pacient cu factori de risc pentru o infecție fungică invazivă, la care prezența agentului etiologic este susținută doar de testele serologice. Astfel tratamentul poate fi inițiat mult mai rapid, înainte de a obține confirmarea de laborator. Se folosesc aceleași principii ca și în cazul terapiei empirice.

Totuși testele serologice au disponibilitate redusă, au specificitate redusă comparativ cu datele microbiologice și nu sunt standardizate.

Terapia țintită. Dacă este disponibilă fungigrama alegerea medicamentului se va face conform informațiilor oferite de aceasta, coroborate cu datele clinice.

Dacă aceasta nu este disponibilă tratamentul va fi ghidat de datele epidemiologice privind sensibilitatea la antifungice.

Candidoze invazive

Recomandările școlii americane (Ghid IDSA, 2004)¹⁴ pentru tratamentul candidozelor:

- *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*: Amfotericina B, Fluconazol, Caspofungin
- *C. glabrata*, *C. krusei* rezistente la fluconazol: Caspofungin, Voriconazol
- *C. lusitaniae*: Fluconazol

Tratamentul se menține până la amendarea simptomatologiei, iar în cazul hemoculturilor pozitive 2 săptămâni de la ultima hemocultură pozitivă.

Recomandările școlii franceze, 2004⁴⁸ pentru tratamentul candidozelor:

- înainte de identificarea speciei:
 - Amfotericina B, Fluconazol i.v.
 - Caspofungin sau Amfotericina B lipozomală în următoarele situații: insuficiența renală, tratament anterior cu azoli, neutropenie, alte medicamente nefrotoxice asociate
- După identificarea speciei:
 - Fluconazol pentru tulpinile sensibile
 - Amfotericina B pentru tulpinile rezistente la fluconazol

Caspofunginul sau Amfotericina B lipozomală sunt rezervate pentru următoarele situații: insuficiența renală, tratament anterior cu azoli, neutropenie, alte medicamente nefrotoxice asociate.

Aspergiloza invazivă

- terapie de primă intenție: Voriconazol^{32,33, 34}
- amfotericina B
- amfotericina B formula lipidică, la cei cu alterarea funcției renale
- itraconazol
- caspofungin, în formele refractare sau la cei cu intoleranță la antifungicele uzuale⁴²

REZISTENȚA LA ANTIFUNGICE

Termenul de „rezistență” descrie o relativă lipsă de sensibilitate *in vitro* a unui fung la un medicament antifungic, comparativ cu alte izolate din aceeași specie.

Rezistența este clasificată în:⁴⁸

- Rezistență **primară** sau **intrinsecă** - care există înaintea expunerii la antifungic
 - Rezistență **secundară** sau **dobândită** - care apare după expunerea la antifungic
 - Rezistență **clinică** - progresia bolii și reparația infecției cu fungi sensibili *in vitro* la tratamentul aplicat
- Principalele mecanisme de rezistență la antifungice sunt:
- Alterarea biosintezei de steroli
 - Expresia exagerată a pompelor de eflux specifice
 - Modificarea genei ERG 11, gena ce codifică 14 a-demetilaza, la nivel molecular (mutație, conversie sau expresie exagerată a genei)
 - scăderea concentrației intracelulare a enzimelor țintă

În cadrul fiecărei clase de antifungice pot acționa unul sau mai multe din mecanismele de rezistență enumerate.

Azoli acționează prin inhibarea lanosterol 14 alfa-demetilazei, enzimă dependentă de citocromul P450, ce intervine în sinteza ergosterolului, principalul

sterol fungic, cu rol important în menținerea integrității structurale a membranei fungice.

De la sfârșitul anilor '90 au început să fie raportate cazuri de tulpini de *C. albicans* rezistente la fluconazol, care uneori sunt rezistente concomitent și la alți azoli, prin mecanism de rezistență încrucișată; majoritatea acestor tulpini au fost izolate la pacienții cu SIDA, care au primit tratament îndelungat cu fluconazol pentru candidoză orofaringiană. Până în prezent au primit tratament cu fluconazol aproximativ 16 milioane de pacienți, din care pacienți cu HIV-SIDA - 300.000 doar în SUA.⁷⁵

Speciile de *Candida* cele mai afectate de rezistență dobândită la azoli sunt *C. albicans*, *C. glabrata* și *C. tropicalis*.

În cazul infecțiilor cu *Candida spp* pot opera următoarele mecanisme de rezistență la azoli:⁴⁹

- scăderea acumulării intracelulare a antifungicului prin eflux activ; pentru *C. albicans* au fost descrise trei gene implicate în efluxul activ - CDR1, CDR2, MDR1

- alterarea sau expresia exagerată a enzimei țintă-lanosterol 14 alfa-demetilaza; prin acest mecanism poate apărea rezistență încrucișată la azoli

- alterarea altor enzime ce intervin în sinteza ergosterolului: sterol D- 5, 6 desaturaza, codificată de gena ERG-3; prin acest mecanism poate apărea rezistență încrucișată la azoli

- scăderea permeabilității membranei fungice

C. glabrata și *C. krusei* au rezistență intrinsecă la fluconazol.

Rezistența speciilor de *Candida* la azoli este cel mai răspândit tip de rezistență la antifungice, probabil datorită tratamentelor extensive și prelungite cu fluconazol, care au dus la acumularea progresivă de tulpini rezistente.^{50,51}

În cazul infecțiilor cu *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans* și *Histoplasma capsulatum* mecanismele de rezistență sunt în principiu aceleași.

În cazul tratamentului antifungic cu azoli trebuie avut permanent în vedere riscul rezistenței încrucișate între membrii acestei clase.

Polienele (Amfotericina B) acționează direct asupra membranei fungice, legându-se de ergosterol și formând astfel pori în structura acesteia, cu pierderea integrității.

Rezistența la amfotericina B este foarte rară, deși este utilizată în practică de peste 30 ani. Mecanismul ar fi modificarea cantitativă sau calitativă a conținutului de steroli din membrană, cu micșorarea capacității de legare a amfotericinei.

Echinocandinele acționează prin inhibiția necompetitivă a sintezei de b 1, 3 D-glucan, polimer structural major al peretelui celular fungic. Datele

privind rezistența la echinocandine sunt limitate, datorită folosirii de puțin timp în practica clinică, un mecanism posibil fiind apariția unor mutații la nivelul genelor ce codifică b 1, 3 D- glucan sintetaza.

Fluoropirimidinele au ca reprezentant principal 5-flucitozina, care acționează prin blocarea sintezei de ADN în celula fungică.

Există un grad înalt de rezistență intrinsecă la 5-flucitozină și un risc crescut de inducere a rezistenței în cazul monoterapiei; practic 5-flucitozina se folosește doar în asocieri cu azoli sau amfotericina B.

Mecanisme de rezistență:

- scăderea activității citozin-permeazei sau deaminazei

- pierderea activității uracil fosforibozil transferazei, enzima implicată în conversia 5-fluorouracil în acid 5- fluorouridilic

Dezvoltarea rezistenței în ultimii ani se datorează în principal folosirii prelungite sau inadecvate a antifungicelor. Tulpinile rezistente apar în special la pacienții cu tratament antifungic prelungit sau la cei cu profilaxie secundară. Astfel, deși s-au înregistrat succese notabile în dezvoltarea de noi medicamente antifungice și noi strategii terapeutice, rata mortalității în infecțiile fungice invazive este foarte mare, existând eșecuri terapeutice frecvente și recăderi post-tratament.

Principalii factori implicați în determinarea eșecurilor terapeutice pot fi grupați în trei categorii:^{52,53}

- factori care țin de proprietățile fungilor:

- rezistența primară sau secundară

- tipul celulei fungice

- mărimea populației fungice

- factori care țin de gazdă:

- statusul imun

- localizarea infecției; meningele, ochiul, prostata, valvele cardiace naturale sau artificiale sunt zone anatomiche unde medicamentele antifungice penetrează greu, apărând frecvent eșecuri terapeutice și recăderi

- prezența de proteze, catetere, implanturi

- prezența abceselor nedrenate

- complianța deficitară

- factori care țin de proprietățile medicamentelor antifungice:

- doze inadecvate

- fungistatice, nu fungicide

- nerespectarea proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice

- interacțiuni medicamentoase

- nerespectarea profilului de siguranță

Testarea sensibilității *in vitro* a tulpinilor fungice ar trebui să se facă în mod ideal înaintea inițierii tratamentului antifungic. Din păcate aceste tipuri de teste sunt greu accesibile și nu oferă întotdeauna o corelație adecvată între sensibilitatea *in vitro* a tulpinii

Tabelul 14. Factori de risc pentru infecții cu fungi cu rezistență crescută

Antifungic	Localizarea infecției	Agent etiologic	Factori de risc
Fluconazol	Candidoza orofaringiană	<i>Candida spp</i>	Infecție HIV Utilizarea anterioară de fluconazol Limfocite CD ₄ ↓ Tratament anterior cu antibiotice sau tuberculostatice
Fluconazol	Candidemie	<i>C.krusei</i>	Leucemie acută Tratament anterior cu fluconazol Neutropenie
Fluconazol	Candidemie	<i>C. glabrata</i>	Tumori solide sau malignități hematologice Cateter venos central Neutropenie Tratament anterior cu fluconazol, amfotericina B, antibiotice
Amfotericina B	Infecție invazivă	<i>Fusarium</i>	Malignități hematologice Neutropenie persistentă Antibioterapie cu spectru larg
Amfotericina B	Infecție invazivă	<i>Scedosporium</i>	Leucemie acută Neutropenie persistentă Antibioterapie cu spectru larg
Amfotericina B	Infecție diseminată	<i>Aspergillus</i>	Leucemie acută Neutropenie persistentă

testate și evoluția clinică a pacientului. Sensibilitatea *in vitro* la un anumit preparat nu garantează succesul terapeutic și invers rezistența fungică *in vitro* nu duce întotdeauna la eșec terapeutic.^{54,55} Evoluția în dinamică a fungilor expuși la antifungic este influențată de numeroși alți factori-farmacocinetica, localizarea infecției, răspunsul imun al gazdei; astfel evident rezistența la antifungic nu este întotdeauna singura cauză a eșecului terapeutic, ci trebuie avuți în vedere toți factorii enumerați anterior.

Există o serie de situații în care, în funcție de patologie și de tratamentul anterior, crește riscul de a dobândi o infecție cu fungi rezistenți la anumite preparate (vezi tabelul nr. 14)⁷⁶

În ultima vreme se vorbește din ce în ce mai mult de utilizarea de strategii terapeutice pentru a preveni apariția și răspândirea rezistenței la antifungice.^{56,57} Acestea pot fi împărțite în **strategii farmacologice și nonfarmacologice**.

Strategiile nonfarmacologice posibile ar fi:

- îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic, cu instituirea unui tratament precoce, țintit, eficient
- restricționarea terapiei profilactice și empirice
- justificarea corectă a tratamentului antifungic
- asanarea chirurgicală a focarelor de infecție
- reducerea riscului de colonizare (prin evitarea expunerii, prin profilaxie adecvată la pacienții cu risc crescut)
- aplicarea programelor de control a trata-

mentelor antifungice și identificarea tulpinilor rezistente

Strategiile farmacologice se referă la:

- utilizarea dozelor adecvate și a formelor cu toxicitate redusă
- utilizarea de combinații de antifungice
- dezvoltarea de noi preparate
- utilizarea de terapii imunomodulatoare

Persistă încă controverse în ceea ce privește durata adecvată a tratamentului, dozele și ritmul de administrare; ca regulă generală dozele mari reprezintă o modalitate de prevenire sau de depășire a rezistenței, limitate însă de toxicitate. Poate fi utilă și administrarea concomitentă cu un inhibitor de pompă de eflux.

Asocierea de antifungice este încă un subiect disputat. Nu sunt încă disponibile date certe care să susțină superioritatea unui regim combinat, față de monoterapie și nu se recomandă utilizarea de rutină a acestor regimuri.^{58,59}

Având în vedere faptul că infecțiile fungice invazive afectează în special pacienții cu imunitate compromisă, gravitatea și dificultatea eradicării acestor infecții fiind strâns legate de statusul imun al gazdei, este logică încercarea de a îmbunătăți răspunsul imun la acești pacienți.⁶⁰ S-a încercat administrarea de concentrat leucocitar, de factor de stimulare al coloniilor granulocitare, factor de stimulare al coloniilor de macrofage, anticorpi mono- si policlonali, interferon, TNF, IL-2, IL-12 etc, însă acestea nu pot fi introduse în schemele terapeutice

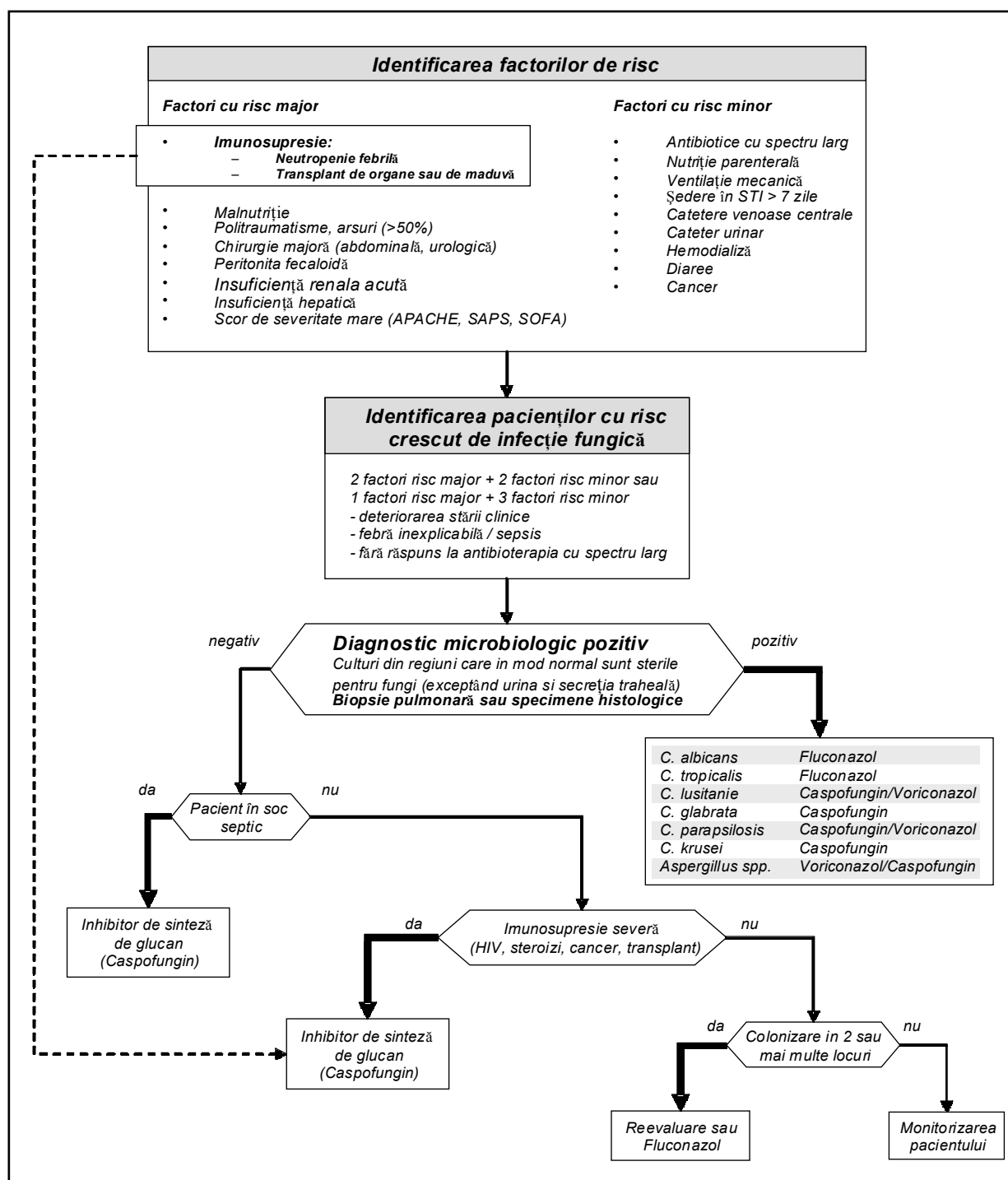
curente, fiind necesare studii clinice suplimentare pentru validare.

În principiu metoda cel mai ușor de aplicat în practică, în ideea prevenirii rezistenței și a eșecului la tratament, este dezvoltarea conceptului de utilizare rațională a antifungicelor, cu necesitatea elaborării de ghiduri terapeutice și de programe de supraveghere pentru depistarea și raportarea rezistenței la antifungice. În sprijinul acestei idei vă propunem algoritmul de diagnostic și tratament utilizat în Secția de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență București, bazat pe datele generale și ghidurile disponibile în literatura de specialitate actuală.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN INFECȚIILE FUNGICE LA PACIENTUL CRITIC

Prima treaptă – identificarea factorilor de risc – se referă la identificarea factorilor de risc, majori și minori, considerându-se risc crescut de infecție fungică dacă pacientul asociază doi factori de risc majori și doi minori sau un factor de risc major și trei minori.

Dacă este vorba de pacienți cu imunosupresie în contextul transplantului de organe solide sau de măduvă hematogenă sau pacienți neutropenici, cu



febră persistentă în ciuda antibioterapiei adecvate, se va „sări” direct la treapta a cincea a algoritmului.

A doua treaptă – identificarea pacienților cu risc crescut. Dacă prezența factorilor de risc se asociază cu febră persistentă, în ciuda antibioterapiei adecvate și deteriorarea stării clinice, se consideră pacientul ca având risc crescut de infecție fungică și se recoltează probe pentru laborator, în special hemocultură.

A treia treaptă – diagnosticul microbiologic. Dacă diagnosticul microbiologic este pozitiv se face tratament antifungic țintit, conform fungigramei. Dacă fungigrama nu este disponibilă și se poate identifica doar specia, tratamentul va fi ghidat de datele de sensibilitate cunoscute. Astfel pentru *C. albicans*, *C. tropicalis* se recomandă de primă intenție fluconazol; pentru *C. glabrata* și *C. krusei*- de primă intenție Caspofungin; pentru *C. parapsilosis* și *C. lusitanae* fie caspofungin, fie voriconazol de primă intenție, pentru *Aspergillus spp.*- de primă intenție voriconazol. (În țara noastră amfotericina B este foarte greu disponibilă)

Dacă datele microbiologice nu sunt concludente se avansează la treapta a patra a algoritmului.

A patra treaptă – pacientul are șoc septic?

Dacă da, pacientul este în șoc septic, se inițiază imediat tratament antifungic empiric - caspofungin.

Dacă nu, se avansează la treapta a cincea a algoritmului.

A cincea treaptă – pacient cu imunosupresie severă?

Dacă da - se inițiază imediat tratament antifungic empiric - caspofungin.

Dacă nu se avansează la a șasea treaptă a algoritmului.

A șasea treaptă – există sau nu situsuri multiple de colonizare?

Dacă da - în funcție de situația clinică, pacientul este reevaluat sau se inițiază tratament antifungic cu fluconazol.

Dacă nu - pacientul se monitorizează în dinamică.

Algoritmul alăturat se bazează pe datele disponibile la ora actuală, construit în ideea aplicării în practică, cât mai facil și mai judicios, a cunoștințelor teoretice. Nu trebuie să pierdem din vedere faptul că infecțiile fungice reprezintă un domeniu dinamic, cu permanentă schimbare a fungilor implicați, a spectrului lor de sensibilitate. În același timp există o preocupare permanentă a industriei farmaceutice de a dezvolta noi molecule active pe o plajă mai largă de germeni, inclusiv pe speciile deja cunoscute cu grad mare de rezistență, mai bine tolerate, cu reacții adverse mai reduse.

Principiul pe care este construit algoritmul prezen-

tat va permite adaptări și modificări, în funcție de achizițiile ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bennett JE. Introduction to mycoses. In Principles and practice of infectious diseases, Ed. VI, Phi, Churchill Livingstone 2005, p.2935-8.
2. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practice. Clin Infect Dis 2001; 33:1692-6.
3. Calandra T. Candida infections in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 1997; 3:335-41.
4. Paterson DL. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine 1999; 78:123-38.
5. Martin GS, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003; 348:1546-54.
6. WisplinghoffH, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309-17.
7. Vincent JL, et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe (EPIC). JAMA 1995; 274:639-44.
8. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002; 34:7-14.
9. Cornely O. A. Evidence- based assessment of primart antifungal prophylaxis in patiens with hematologic malignancies. Blood 2003; 101:3365-72.
10. Wingard JR, et al. Importance of Candida spp other than C. albicans as pathogens in oncology patiens. Clin Infect Dis 1995; 20:115-25.
11. Rex JH, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994; 331:1325-30.
12. Phaller MA, et al. Trends in antifungal susceptibility of Candida spp isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 to 2000. J ClinMicrob 2002; 3:852-56.
13. Rex JH, et al. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial with fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother 1995;34:489-95.
14. Pappas PG, et al. Guidelines for treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
15. Rocco, et al. Effect of fluconazol administration in critically ill patients. Arch. Surg 2000; 135:160-5.
16. Cohen J, Powdely WG. Infections diseases, 2nd Ed., 2004.
17. Hamza NS, et al. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipient. Bone Marrow transplant. 2004; 34:377-89.
18. Pittet D. When to start antifungal therapy in the non-neutropenic critically ill? In Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine JL Vincent Springer 1996; 567-77.
19. Edwards JE, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43- 59.
20. Herbrecht R.. Tratament des infestions fongiques et oncohematologie, din Reanimation en oncohematologie, 2004, p.425-9.
21. Ben de Pauw, Donnelly JP. Caspofungin and systemic fimgal infections. Science Press Ltd. 2003:32.
22. Stroescu V, et al. Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicala, editia aVI- a 1998, p.1351-56.
23. Saog MS, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30:710-8.
24. Gerald LM, et al. Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., 2005.
25. Gallager JC, et al. Perfect antifungal pharmacotherapy for invasive mould infections. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(2):147-64.

26. Cannon JP, et al. A prospective and retrospective analysis of nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1107-14.
27. Walsh TJ, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383-96.
28. Hiemenz JW, et al. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Supl 2):S133-44.
29. Ellis M, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (no 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1406-12.
30. VFEND™ New York, Pfizer Inc. 2002.
31. Murphy M, et al. Activity of voriconazole against clinical isolates of species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:696-8.
32. Denning DW, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:563-71.
33. Patterson TF, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine* 2000; 79:250-60.
34. Herbrecht R, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
35. Ostrosky-Zeichner, et al. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
36. Stone EA, et al. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24:351-77.
37. Sable C, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:25-30.
38. Cancidas™ Whitehouse Station, NJ:Merck&Co Inc, 2001.
39. Mora-Duarte, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *New Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
40. Villanueva, et al. A randomized double blind study of caspofungin vs fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
41. Villanueva, et al. A randomized double blind study of caspofungin vs amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529-35.
42. Maertens J, et al. Update of the multicenter comparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: analysis of 90 patients. Presented at the 42-nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Diego, 2002.
43. Walsh TJ, et al. Caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New Engl J Med* 2004; 351:1391-402.
44. Streinu-Cercel A. Dezescaladarea în infectiile sistemice severe. *Rev. Microb Cl si Boli Infect* 2005; 1:4-7.
45. Pizzo, et al. Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11.
46. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86:668-72.
47. Walsh TJ, et al. Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis* 1991; 13:496-503.
48. Balkis MM, et al. Mechanism of fungal resistance, an overview. *Drugs* 2002; 62(7):1025-40.
49. Canuto, et al. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *The Lancet, Infectious Disease* 2002; 8:550-63.
50. Cha Raymond, Sobel JD. Fluconazole for treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2004; 2:3.
51. Phaller MA. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates. *European Soc Of Clin Microb and Infect Dis* 2004; 10(supl. 1):11-23.
52. Martins MD. Resistance to antifungal agents in the critical care setting: problems and perspectives. *New Horizons* 1996;4:338-44.
53. Stevens DA, Holmberg K. Resistance to antifungal drugs: current status and clinical implications.
54. Ghannoum MA. Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J. Clin. Microbiol* 1996; 34:489-95.
55. Ghannoum MA. Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance and correlation of the mechanism with bacterial resistance. *Clinical Microbiol. Rev*, 1992; 12:501-17.
56. Klaserski J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia- more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004; 351:1445-7.
57. Marr KA. Empirical antifungal therapy- new options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002; 346:278-80.
58. Hossais Ma, et al. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*. *J Antimicrob Chem* 2003; 51:1427-9.
59. Kuhn DM, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents and Chemother* 2002:1773-80.
60. Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:247-61.
61. Blumberg, et al. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the Nemis prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177-86.
62. Diekema DJ, et al. Epidemiology of candidemia: 3- years results from emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microb* 2002; 4:1298-302.
63. Wanke B, et al. Fungal infections in the immunocompromised host. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000, Rio de Janeiro, vol 95, supl 1:153-8.
64. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1602-7.
65. Vincent JL, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24:206-16.
66. Moudgal V, et al. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2005;767-69.
67. Rex JH, Sobel J. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1191-200.
68. Chryssanthou E, Cuenca-Estrella M. Comparison of the antifungal susceptibility testing subcommittee of the European committee on antibiotic susceptibility testing proposed standard and the E-test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species. *J Clin Microb* 2002; 3841-4.
69. McKinnon P, et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136:1401-8.
70. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drugs* 2003; 63:2157-68.
71. Edwards JE. International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25:43-59.
72. Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Current Medical Research and Opinion* 2003; 19(4):263-71.
73. Leather HL, Wingard JR. Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: which is better for whom? *Curr Opin in Infect Dis* 2002; 15:369-75.
74. Eggimann P, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27(6):1066-72.
75. M. Balkis, et al. Mechanisms of fungal resistance. *Drugs* 2002; 62(7):1025-40.
76. Canuto MM, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *The LANCET Infectious Disease* 2002.
77. Walsh TJ, et al. Voriconazole vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New Engl J Med* 2002; 351:1391-402.

MANAGEMENTUL PERIOPERATOR AL PACIENTULUI TOXICOMAN

Călin Mitre

Există numeroase situații în care anestezistul vine în contact cu persoane care manifestă unul sau mai multe simptome caracteristice consumului abuziv de medicamente.

Toxicomania este o modalitate ilegală, din păcate frecvent întâlnită, de a depăși stressul cotidian și de adaptare la condițiile socio-economice externe. Incidența persoanelor dependente în SUA este de 14% pentru alcool și respectiv 7% pentru abuzul de medicamente.

Incidența mare se datorează pe de-o parte relativei simplități în procurarea drogurilor și pe de altă parte lipsei de alternativă a persoanei dezorientate și cu labilitate psihică. Urmarea este o serie întregă de modificări fizicopsihice și sociale ale individului care uneori sunt ireversibile ducând la degradarea sa.

1. Medicamentele din categoria celor susceptibile la abuz pot fi împărțite în funcție de intensitatea efectului lor în trei categorii¹

2. Efect substanțial = un medicament care în toate studiile este indicat ca fiind susceptibil de abuz.

3. Efect minim = un medicament care în literatura de specialitate este considerat ca având o susceptibilitate neglijabilă.

4. Efect echivoc = un medicament care are o susceptibilitate controversată în literatură.

În practică consumul de medicamente este multiplu, toxicomanii asociind două sau chiar trei medicamente care se potențează reciproc.

De la început consider util să definim câțiva din termeni pe care îi vom întâlni în continuare.

DEFINIȚII

1. **Abuzul de medicamente** (Abuse liability) = posibilitatea ca un medicament sau derivații acestuia utilizați sau acceptați în utilizarea medicală să fie auto-administrați din proprie inițiativă în scop nemedical (recreativ) și care în administrare prelungită pot duce la dependență fizică sau psihică.¹

2. **Dependența** (Drug addiction) = pierderea controlului asupra unei substanțe, de către o persoană, cu preocuparea obsesivă pentru obținerea sa și utilizarea în continuare în pofida consecințelor adverse fizice, psihice sau sociale asupra utilizatorului.

a. **Dependența fizică** = prezența medicamentului în organism este necesară pentru o funcție normală fiziologică și pentru prevenirea simptomelor care apar la oprirea medicamentului (sevrăj).

b. **Dependența psihică** = starea emoțională de "dorință imperioasă" a individului de a-și administra un medicament, fie pentru efectele sale pozitive, fie pentru a evita efectele negative asociate absenței sale.²

Dependența apare ca o interrelație între predispoziția genetică, mediul înconjurător, factori psihosociale și expunerea la medicament, și are o evoluție clinică imprevizibilă.

Utilizarea inițială este voluntară și pentru majoritatea medicamentelor nu produce dependență. Utilizarea repetată însă va duce la alterarea funcțiilor cerebrale și apariția dependenței. Chiar dacă pacientul intră într-un program de renunțare la medicament, totuși afecțiunile pe care le-a produs consumul de toxic pot rămâne.

Fiziopatologia producerii dependenței și recăderilor se bazează pe sistemul dopaminergic mezocorticolimbic. Acest circuit implică aria ventrală a mezencefalului, nucleii bazali și amigdala pe care acești neuroni se proiectează. Toate tipurile de

dependență medicamentoasă interacționează cu această arie.

Aceasta presupune că medicamentele utilizate în anestezie pot reactiva dependența indiferent de timpul abstenenței.

Neurobiologia dependenței este sumată în trei principii neurobiologice:

1. permanenta inducere a plăcerii și întărire a efectului medicamentului
2. dependență încrucișată – expunerea la un drog poate mima efectul altuia
3. dorință permanentă de utilizare - există o permanentă stimulare a circuitului dopaminergic, chiar în lipsa medicamentului și a unei perioade lungi de abstenență. Aceasta duce la concluzia clinică că dependența este o afecțiune cronică și incurabilă.

Diagnosticul de dependență se pune atunci când subiectul prezintă cel puțin trei din următoarele nouă simptome caracteristice și care persistă sau se repetă cel puțin o lună.³

- Medicamentul se ia în doze mai mari sau un timp mai îndelungat decât s-a dorit
- Insuccesul de a reduce utilizarea unui medicament
- Creșterea timpului dedicat pentru obținerea efectului medicamentului
- Intoxicație frecventă
- Modificarea cu limitarea activităților sociale și profesionale datorate utilizării medicamentului
- Continuarea utilizării medicamentului în pofida problemelor sociale și fizice date de utilizarea acestuia
- Punerea în evidență a toleranței ca urmare a efectului medicamentului
- Prezența simptomelor caracteristice la oprirea medicamentului (sevraj)
- Utilizarea medicamentului pentru evitarea simptomelor de sevraj

3. **Toleranță** = starea în care organismul s-a obișnuit cu doza de medicament astfel că pentru a obține un efect asemănător cu cel inițial obținut cu doze mai mici este necesară o creștere a dozelor.

Pacienții cu abuz de medicamente pot prezenta toleranță încrucișată la medicamente, astfel că este dificil de evaluat necesarul de analgezice și de anestezic.

De cele mai multe ori, folosirea cronică de medicamente duce la o creștere a necesarului analgetic și anestezic în timp ce la cei cu consum acut apare doar un efect sinergic sau aditiv.

4. **Sindromul de sevraj** = constă în semne și simptome ce apar după întreruperea bruscă a administrării medicamentului la o persoană cu dependență față de acesta.

Practic, simptomele de sevraj reprezintă revenirea (rebound) sistemelor fiziologice modificate de medicament.

Intensitatea sindromului de sevraj depinde de personalitatea pacientului și de farmacocinetica medicamentului. Medicamentele cu timp de înjumătățire scurt și metaboliți inactivi duc la sindroame de sevraj violente și scurte. Medicamentele cu timp de înjumătățire lung și metaboliți activi duc la sindroame de intensitate redusă și timp mai lung.

Este important să recunoaștem simptomele sevrajului în timpul perioadei preoperatorii.

!!! Nu se face sevrajul de medicament în mod brusc în perioada preoperatorie imediată.

5. **Perioada de detoxifiere (recovery)** = Este o perioadă complexă care presupune un efort permanent, intens, de abstenență și modificări comportamentale.

Detoxificarea este prezentă la peste 50% dintre alcoolici și între 30% - 50% dintre toxicomani (opioizi și cocaină) ceea ce înseamnă că sunt câteva milioane.⁴

Incidența recăderilor este invers proporțională cu perioada de detoxifiere.

Abstenența singură nu este detoxifiere. Tratatamentul este complex în echipă și conține în plus medicația adjuvantă psihoactivă care să prevină recăderile. Astfel se încearcă evitarea efectelor metaboliților medicamentului, reducerea satisfacției produse de medicament, antagonizarea receptorilor (ex. naltrexone pentru opioizi), și terapie substitutivă (metadonă).

Medicamentele utilizate în detoxifiere sunt importante pentru anestezist.

Complicațiile cele mai frecvente ale perioadei de detoxifiere sunt: anxietatea, modificările psihice și afective.

INTERRELAȚIA ANESTEZIST – TOXICOMANIE

Având în vedere numărul mare de persoane care sunt afectate de consumul abuziv de medicamente, posibilitatea ca aceștia să aibă nevoie de tratament chirurgical este foarte crescut. Poate cel mai bun exemplu îl constituie studiul lui Kain Z N et. al., care a găsit că 7.5-45% dintre parturientele din SUA sunt consumatoare de cocaină.⁵

Intervențiile chirurgicale pot fi electivă (programate) sau de urgență.

De asemenea pacienții pot face parte în una din următoarele stări:

- a. Consum acut

- b. Consum cronic
- c. Sevraj
- d. Detoxifiere.

Fiecare din aceste perioade are caracteristici proprii pe care anestezistul trebuie să le cunoască.

DIAGNOSTICUL

Stabilirea diagnosticului de abuz de medicamente este obligatoriu, dar nu întotdeauna foarte simplu. Aceasta deoarece pacienții sunt susceptibili sau chiar anxioși, refuzând să recunoască consumul de medicamente fie datorită cauzelor legale sau fricii de consecințe (analgezie necorespunzătoare, sau tratament discriminator).

Abuzul de medicamente este de multe ori suspectat sau recunoscut în timpul tratamentului pentru o altă afecțiune (hepatită, SIDA) sau în sarcină.

Pacienții toxicomani prezintă concomitent un comportament social modificat și modificări de personalitate. Caracterul sociopat mai degrabă predisune la abuzul de medicamente decât este un efect.

Supradozarea de medicamente este prima cauză la pacienții comatoși aduși în urgență și adeseori sunt incriminate mai multe categorii de medicamente și alcool.

Anamneza trebuie să fie efectuată minuțios pentru a stabili cu exactitate tipul de medicamente utilizate și dozele, precum și gradul de dependență. Atât în timpul examinării cât și ulterior în toată perioada internării comportamentul personalului medical cu acești pacienți trebuie să fie foarte atent controlat. Tratamentul negativ, discriminator, cinismul și lipsa de compasiune pot duce la scăderea propriei considerații la pacienți.

Diagnosticul de laborator:

Examenul de urină este cel mai frecvent utilizat și se face prin metode enzimatică prin care se încearcă depistarea metaboliților celor mai frecvente substanțe. Astfel se depistează:

1. benzoylcegonine (BE), metabolit al cocainei
2. tetrahydracannabinol (metabolit al THC și marijuana)
3. benzodiazepine (oxazepam, clordiazepoxide, diazepam)
4. opioizi (morfină, codeină, hidromorfon, hidrocodon).

Dacă la metoda screening apar rezultate pozitive atunci se face cromatografie pentru opioizi și cocaină sau imunofluorescență polarizată pentru marijuana și benzodiazepine (Graham-Massey).

!!! Toate rezultatele și datele pacienților sunt secrete și confidențiale.

A. Alcoolismul

Definiție: Afecțiune cronică multifactorială: genetică, psihosocială, factori înconjurători.

Alcoolismul afectează 10 milioane de americani și este responsabil pentru 200000 de decese /an.⁶

Alcoolul produce modificări în membranele celulare fiind demonstrat că multe din efectele sale neurologice sunt mediate de acțiunea pe receptorii GABA. Alcoolul, ca și benzodiazepinele și barbituricele, crește conductanța pentru clor prin canalul receptorilor GABA hiperpolarizând neuronul.

1/3 din pacienții adulți au probleme medicale datorate consumului de alcool (tabel 1.)

Tabelul 1. Cele mai frecvente afecțiuni secundare consumului de alcool⁶

1. SNC	<ul style="list-style-type: none"> a. Bol psihiatrice (depresii, comportament antisocial) b. Boli de nutriție (Wernicke-Korsakoff) c. Sindromul de sevraj d. Degenerescență cerebeloasă e. Atrofie cerebrală
2. Aparatul cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> a. Cardiomiopatie dilatativă b. Disritmie cardiacă c. Hipertensiune sistemică
3. Sistemul gastrointestinal și hepatobiliar	<ul style="list-style-type: none"> a. Esofagită b. Gastrită c. Pancreatită d. Ciroză hepatică
4. Tegumente și sistemul musculoscheletic	<ul style="list-style-type: none"> a. Miopatii b. Osteoporoză c. Angioame
5. Sistemul endocrin	<ul style="list-style-type: none"> a. Scăderea concentrației serice de testosteron (impotență) b. Scăderea gluconeogenezei (hipoglicemie) c. Hipoalbuminemie d. Hipomagnezemie
6. Hematologice	<ul style="list-style-type: none"> a. Trombocitopenie b. Leucopenie c. Anemie

Intoxicația cu alcool depinde de concentrația sa sanguină.

1. Concentrație sanguină 25mg/dl = afectarea cognitivității și necoordonarea mișcărilor.

2. Concentrația de 100mg/dl = semne de afectare vestibulară și cerebeloasă (nistagmus, disartrie, ataxie). Se produce și o disfuncție a sistemului nervos autonom (hipotensiune, hipotermie, stupor, comă)

3. Concentrația sanguină între 80 - 100mg/dl. = Intoxicație acută cu alcool.

4. Concentrațiile peste 500mg/dl sunt de obicei fatale.

Pacienții cu consum cronic de alcool pot rezista mai mult la concentrații crescute.

Diagnostic:

Anamneza relevă consumul de alcool.

Semnele clinice cele mai des întâlnite sunt: gastrită, tremor, episoade inexplicabile de amnezie, istoric de cădere.

Pacienții aflați în perioada de detoxifiere de obicei sunt supuși abstenenței complete și unui tratament medicamentos cu:

1. **Disulfiram** - prin inhibiția aldehiddehidrogenazei produce acumularea de acetaldehidă și produce o puternică aversie față de alcool (diaforeză, amețeli, grețuri, vărsături, roșeață, transpirații care apar la consumul de alcool în prezența disulfiramului). Efecte secundare: Inhibă și alte enzime sulfhidril responsabile pentru metabolismul medicamentului. Inhibarea dopamin b-hidroxilazei reduce sinteza presinaptică de noradrenalină și produce un efect redus al sistemului cardiovascular la administrarea de amine simpaticomimetice indirecte. De asemenea reduce clearance-ul pentru diazepam, midazolam, clordiazepoxid. Prin inhibarea enzimelor microzomale hepatice interferează cu metabolismul barbituricelor, antidepresantelor triciclice, fenitoinii și warfarinei.

2. **Calciu-carbamid** inhibă alcooldehidrogenaza și are o mai redusă interacțiune medicamentoasă.

3. **Antagoniștii receptorilor miu - opioizi** (naltrexon și nalmeffene) pot de asemenea să fie utilizați în alcoolism.

Efecte secundare: Cresc doza prag pentru opioizi.

4. **Acamprosate** (aminoacid care reduce hiperexcitabilitatea produsă de consumul cronic de alcool)- nu se cunoaște efectul asupra anesteziei.

5. **Antiepileptice** (carbamazepină, valproat, gabapentin) sunt utilizate în alcoolism. Efecte secundare: grăbesc acțiunea miorelaxantelor nedepolarizante cu acțiune lungă și medie, cresc concentrația plasmatică de α_1 ac-glicoproteic și produc proliferarea receptorilor acetilcolinici postsinaptici.

6. **Inhibitorii selectivi ai reabsorbției serotoninei** reduc dorința de a bea.

a. Efecte secundare: produc bradicardie și hipotensiune în timpul anesteziei.

SINDROMUL DE SEVRAJ

Se manifestă clinic la 6-8 ore după scăderea substanțială a concentrației de alcool în sânge și este pronunțat la 24 – 36 de ore.

Sindromul de sevraj trebuie evitat la pacientul supus intervenției chirurgicale.

Semne clinice:

a. **Manifestări precoce:** tremor generalizat, halucinații, coșmaruri, hiperactivitatea sistemului autonom (tahicardie, hipertensiune, disritmie cardiacă),

grețuri, vărsături, insomnie și stare confuzională medie însoțită de agitație

b. **Delirium tremens:** 5% din pacienții la care s-a oprit alcoolul prezintă delirium tremens. Acesta este o urgență amenințătoare de viață. Apare la 2-4 zile după oprirea administrării de alcool și se manifestă cu halucinații, agresivitate, hipertermie, tahicardie, hipertensiune, hipotensiune și convulsii tip grand mal.

Tratament:

Simptomele pot fi tratate prin administrare de alcool sau administrare de benzodiazepine, β -antagoniști sau α_2 -agoniști. Se administrează Diazepam 5-10mg i.v. la fiecare 5 min. până când pacientul este sedat dar treaz. Ținta terapiei cu β -antagoniști este de a reduce frecvența cardiacă sub 100 bătăi/min.

Uneori este necesară protecția căii respiratorii superioare și se vor corecta echilibrul hidroelectrolitic (magneziu, potasiu) și metabolic (tiamina).

Lidocaina este utilă în tratamentul disfuncțiilor cardiace, iar pacientul uneori trebuie imobilizat spre binele său, spre a se evita autoagresiunea.

Cu toate acestea, mortalitatea din delirium tremens atinge 10 % mai ales prin hipotensiune, disritmii cardiace și convulsii.

ALCOOLUL ȘI SARCINA

Alcoolul traversează placenta determinând hipotrofie fetală. Concentrațiile crescute de alcool în sânge (peste 150mg/dl) pot produce „sindromul alcoolic” la făt caracterizat prin dismorfism craniofacial și multiple alte malformații.

Conduita anestezică:

1. Tratamentul cu disulfiram:
a. se ia în considerare posibilitatea sedării induse de disulfiram sau hepatotoxicitatea.

b. potențarea efectului benzodiazepinelor.

c. apariția hipotensiunii acute în timpul anesteziei generale datorită inhibării dopamin α -hidroxilazei și scăderea depozitelor de noradrenalină. Această hipotensiune răspunde la administrarea de efedrină, dar simpaticomimeticele directe cum este fenilefrina pot produce un răspuns mult mai bun și predictibil.

2. Anestezia regională este discutabilă datorită polineuropatiei pe care pacienții alcoolici o au.

3. Substanțele de dezinfecție tegumentară care conțin alcool trebuie evitate la pacienții sub tratament cu disulfiram.

4. La cazurile de intoxicație acută aspectul critic al tratamentului îl reprezintă uneori asigurarea permeabilității căii respiratorii superioare și al ventilației.

5. Hipoglicemia poate fi profundă dacă la consumul de alcool se asociază și lipsa mâncării.

INTOXICAȚIA CU COCAINĂ

Cocaina: utilizarea cocainei pentru scopuri nemedicale reprezintă o problemă de sănătate publică.

Mecanism de acțiune: blochează reabsorbția de noradrenalină și dopamină crescând astfel foarte mult concentrația postsinaptică. Datorită acestui efect, dopamina rămâne în concentrație mare în sinapse producând efectul de „cocaine high”.

Manifestări clinice în administrarea acută : vasospasm coronarian, ischemie miocardică (până la 6 săptămâni după întrerupere,⁷ infarct miocardic, disritmii ventriculare, fibrilație ventriculară. La acestea se asociază hipertensiunea și tahicardia.

Afecțiuni pulmonare și edem pulmonar pot apare la cei care fumează cocaină.

La gravide cocaina produce scăderea fluxului sanguin uterin doză dependent și poate produce hiperpirexia care stă la baza convulsiilor.

Grețurile au fost mai frecvente la lotul cu cocaină (16% comparativ cu 6%).

De asemenea există o relație temporală între utilizarea cocainei și accidentele cerebrovasculare.

Administrarea cronică de cocaină = atrofia septului nazal, comportament agitat, gândire paranoidă și hiperreflexie.

Sevrăjul de cocaină = oboseală, depresie mentală și creșterea apetitului.

Moartea produsă de consumul de cocaină este posibilă indiferent de calea de administrare (intranazal, oral, intravenos, inhalator, fumat) și este dată de apnee, convulsii sau disritmii cardiace.

Tratament:

1. Nitroglicerina, care să poată trata ischemia miocardică⁸

2. Esmololul este recomandat pentru tratamentul tahicardiei dar există dovezi că beta blocarea adrenergică accentuează vasospasmul coronarian⁹

3. Blocajul alfa adrenergic poate fi util pentru vasospasmul coronarian dar dacă este prezentă și hipotensiunea atunci utilizarea sa este discutabilă.

4. Administrarea de benzodiazepine i.v. este utilă pentru controlul convulsiilor.

5. Pot fi necesare tehnici de răcire dacă hipertermia este prezentă.

Conduita anestezică:

1. Cocaina se metabolizează rapid și astfel riscul unei intoxicații acute de a intra în sala de operație este redus.

2. Pe primul loc la pacientul intoxicat acut cu cocaină trebuie pusă vulnerabilitatea miocardului la ischemie și disritmiile cardiace. Orice eveniment sau medicament care poate crește mai mult activitatea sistemului vegetativ simpatic trebuie să fie evitat.

3. Nitroglicerina se va pregăti pentru a trata semnele de ischemie miocardică asociate cu tahicardie și hipertensiune sistemică.

4. La cei care consumă acut cocaină poate exista o creștere a necesarului de anestezice datorită creșterii concentrației de catecolamine în SNC.

5. Dacă este prezentă, trombocitopenia poate fi un element important în alegerea anesteziei regională/generală.

6. Consumul cronic nu s-a dovedit a fi cu probleme anestezice dar posibilitatea disritmiei cardiace rămâne.

7. Utilizarea cocainei ca medicament la pacienții cu hipertensiune sistemică sau coronarieni sau la cei care primesc medicamente care potențează efectul catecolaminelor cum sunt IMAO trebuie evitată.

8. Administrarea de cocaină topic + efedrină trebuie evitată la persoanele la care se face o anestezie cu anestezice volatile, deoarece acestea vor sensibiliza și mai mult miocardul la efectul cocainei.

9. În cazul parturientelor s-a observat creșterea tensiunii diastolice imediat după intubație.

10. În contrast anestezia regională a fost asociată cu hipotensiune semnificativă mai frecvent asociată cu consumul de cocaină.⁵

INTOXICAȚIA CU OPIOIZI

Calea de administrare în abuzul de opioizi este orală, subcutanată sau i.v. .

Administrarea se face pentru efectul euforic și analgezic.

Dependența după administrarea postoperatorie a opioizilor este extrem de rar întâlnită. Este totuși posibil să apară în primele 14 zile de administrare zilnică în doze crescânde.

Printre preparatele cele mai des utilizate sunt: heroina, morfina, petidina, dar și fentanylul (0.125 - 0.250 mg/70 kg), alfentanylul (1 -2 mg/70 kg, i.v), mai ales utilizate de personalul medical,¹⁰ sufentanilul și remifentanilul.¹¹

În Anglia heroina este cel mai utilizat opioid de către toxicomani, fiind chiar legal utilizat în practica anestezică.

Morfina și heroina produc euforie la persoanele toxicomane, cu minimă dependență la cele care nu consumă opioizi.

Meperidine (pethidine) are același potențial de a produce dependență ca și morfina și heroina, dar cu un grad mai crescut de sedare.

Codeina are aceleași efecte ca și morfina.

Agoniștii-antagoniști (nalbufina, butorfanol, pentazocina) nu sunt foarte utilizați de către persoanele dependente deoarece produc sedare și disforie.

Buprenorfina, un opioid cu acțiune parțial agonistă este considerat ca un medicament care poate da dependență, aceasta fiind semnalată în țări ca Anglia, Noua Zeelandă și India.¹

În cazul abuzului de opioizi administrați i.v. pot apare mai multe afecțiuni secundare:

1. SIDA
2. Hepatită
3. Celulite
4. Abcese superficiale ale tegumentelor
5. Tromboflebite septice
6. Tetanos
7. Endocardite cu sau fără embolie pulmonară
8. Embolie sistemică septică și infarct
9. Pneumonie de aspirație
10. Disfuncții renale
11. Malarie
12. Malnutriție
13. Serologie pozitivă sau fals pozitivă

Poate apare toleranță la unele din efectele opioizilor (analgezie, sedare, emezis, euforie, hipoventilație), dar nu și la altele (mioză, constipație,).

Toleranța la opioizi crește în paralel cu doza letală de opioid și descrește rapid când scade consumul de opioizi.

Supradozarea de opioizi - semne clinice:

Supradozarea opioizilor este dată fie de puritatea produsului sau de combinații de opioizi cu alte depresante ale sistemului nervos central.

Cel mai frecvent utilizat opioid este heroina, iar cel mai des întâlnit semn de supradozaj este modificarea ventilației cu scăderea frecvenței și creșterea volumului curent.

Pupilele sunt de obicei miotice dar și midriaza poate să apară dacă hipoventilația duce la hipoxie severă.

Manifestări SNC: disforie, până la inconștiență .

Edemul pulmonar apare la un mare număr de cazuri, se pare, datorită hipoxiei arteriale, hipotensiunii și afectarea endoteliului pulmonar de către drog.

Atonia gastrică este prezentă întotdeauna.

Sindromul de sevraj:

Sindromul de sevraj este arareori amenințător de viață, dar este neplăcut și complică tratamentul din perioada perioperatorie. Este util să cunoști debutul, intensitatea maximă și durata manifestărilor de sevraj pentru diferite opioizi (tabel 2).

Tabelul 2. Durata debutului, intensității și a efectului în intoxicația cu opioizi ⁶

Medicament	Debut (ore)	Intensitate max. (ore)	Durată zile/săpt.
Meperidină, Dihidromorfină	2-6	8-12	4-5 zile
Codeină, Morfină, Heroină	6-18	36-72	7-10 zile
Metadonă	24-48 ore	3-21 zile	6-7 săpt

Manifestările clinice: hiperactivitatea sistemului vegetativ simpatic (disforie, midriază, HTA, tahicardie).

Dorința de a lua drogul este urmată de repulsie cu lăcrimare, rinoree, piloerecție, tremor, disconfort muscular, dureri osoase, anorexie, spasme musculare și colaps cardiovascular.

În timpul detoxifierii rapide, creșterea profundă a nivelului seric de catecolamine intraanestezic induce modificări ale tensiunii sistolice și tahicardie.¹²

Sindromul de sevraj apare în câteva secunde după administrarea i.v de naloxon – un antagonist pur și poate fi antagonizat prin reluarea administrării de opioid sau prin administrarea de metadonă (2.5mg echivalent a 10mg de morfină).

De asemenea administrarea de clonidină poate atenua simptomele.

Tratament:

1. În urgență se utilizează doze mari de antagoniști opioizi cum este nalmefene administrată pacientului în timpul anesteziei generale urmată de menținere cu naltrexonă. Avantajul acestei metode comparativ cu detoxifierea clasică realizată prin reducerea progresivă a dozelor de opioid, este că neplăcerile sevrajului dispar în câteva ore în timp ce pacientul este în anestezie generală, ceea ce crește rata de succes

2. Administrarea de clonidină preanestezic este favorabilă prin reducerea reacției produse de antagoniștii opioizi asupra tensiunii și pulsului.

3. Intraanestezic hiperactivitatea simpatică poate fi tratată prin administrare de antagoniști beta- adrenergici.

4. Întotdeauna se va face paralizia musculaturii și controlul ventilației.

5. Anestezia generală este bine tolerată cu toate că există unele suspiciuni în ceea ce privește prelungirea QT și mortalitatea postoperatorie.¹³

6. Naltrexona este adeseori administrată în TI postoperator asociată cu medicația adjuvantă (midazolam, ketorolac, clonidină).

7. Metadona, miu-agoniștii levoametalil cu acțiune de lungă durată(LAAM) și buprenorfina sunt utilizate în tratamentul dependenței de opioizi.

Conduita anestezică:

1. Anamneza și examenul clinic preoperator

trebuie făcut foarte minuțios pentru evidențierea tuturor posibilităților afecțiunii secundare.

2. Naloxonul este un antagonist specific care se administrează în doza necesară pentru a menține o frecvență respiratorie suficientă (12 respirații/min.)

3. La pacienții dependenți care folosesc opioizi în perioada perioperatorie, pentru analgezia intra și postoperatorie se recomandă tot opioizi sau metadonă.

4. Agonist/antagoniștii nu sunt recomandați deoarece pot precipita sevrajul.

5. Administrarea cronică de opioizi duce la toleranță încrucișată cu alte depresante ale SNC, astfel că pot manifesta o scădere a răspunsului analgetic la anestezicele inhalatorii (N₂O).

6. Administrarea acută de opioizi scade necesarul anestezic.

7. Pacienții care se găsesc în perioada de detoxificare și care primesc un antagonist opioid, în perioada perioperatorie vor avea un necesar crescut de analgezie (up-regulation).

8. Menținerea anesteziei se va face cu anestezeice inhalatorii.

9. Hipotensiunea perioperatorie reflectă o umplere vasculară inadecvată, secundară infecțiilor cronice, febrei, malnutriției, insuficienței adreno-corticale.

10. Anestezia regională este utilă la unii pacienți dar este important să ne reamintim tendința la hipotensiune, creșterea incidenței la serologie pozitivă, nevritele periferice posibile.

11. Se vor folosi analgetice care nu prezintă risc de dependență. Utilizarea opioizilor va fi dată de indicațiile clinice. Nu este necesară selectarea unui anumit tip de opioid sau calea de administrare.

12. Administrarea neuraxială a opioizilor este teoretic avantajoasă deoarece reduce incidența euforiei și potențiala apariție a dorinței de a consuma drogul, dar această ipoteză nu a fost suficient studiată.

13. Analgezia postoperatorie:

a. Levometadilul este un opioid agonist miu cu acțiune de lungă durată datorată metaboliților săi. Avantajul utilizării acestuia este că trebuie administrat rar.

b. Anestezia regională continuă cu anestezeice locale, administrarea neuraxială de opioizi și stimularea nervoasă electrică transcutanată reprezintă o bună alternativă.

c. Reducerea medicației antialgice din dorința de a nu provoca recădere nu este justificată.

d. PCA este controversată.

e. Majoritatea pacienților trebuie să nu mai fie sub influența opioizilor la plecarea din spital. Utilizarea analgeticilor opioide la domiciliu nu este recomandată. Se va recomanda eventual o singură doză care nu va produce euforie sau sedare. De asemenea nu este recomandat ca pacientul să aibă acces nerestricționat

la opioizi. Eventual un membru obiectiv al familiei va ține evidența și controlul administrării de opioizi.

BARBITURICELE

Abuzul cronic de barbiturice nu este asociat cu modificări fiziopatologice majore.

De obicei sunt luate pe cale bucală, pentru efectul euforic, pentru tratamentul insomniei și să antagonizeze efectul stimulent al altor medicamente.

Există toleranță încrucișată cu alte medicamente deprezoare ale SNC.

Dozele de barbiturice trebuie permanent crescute pentru a produce euforie sau sedare.

Preparatele utilizate în anestezie, metohexitalul și tiopentalul, nu au fost studiate foarte bine pentru capacitatea lor de a produce dependență.

Incidența abuzului de barbiturice a atins un vârf în anii '70, dar în prezent este în scădere.

Manifestările clinice ale supradozării sunt:

1. Depresia SNC. Nivelul seric de barbiturice corespunde cu gradul depresiei centrului nervos (pronunție neclară, ataxie, iritabilitate), pierderea reflexului faringeal, a reflexelor tendinoase profunde și debutul comei.

2. Nu există un antagonist specific care să reverseze depresia centrală produsă de barbiturice.

3. Depresia ventilației poate fi profundă. Protecția căii aeriene superioare și ventilația plămânului poate fi necesară.

4. Poate apare hipotensiune prin depresia centrală a centrilor vasomotori, depresie miocardică directă și creșterea capacității venoase. Hipotensiunea răspunde la infuzia de fluide.

5. Hipotermia este frecventă și poate necesita măsuri agresive pentru a reveni normotermia.

Tratament:

1. Forțarea diurezei și alcalinizarea urinei favorizează eliminarea de fenobarbital dar sunt de mică valoare față de alte barbiturice.

2. Dacă ingestia s-a făcut în primele 6 ore, inducerea de vărsături și lavaj gastric precum și administrarea de cărbune activ este utilă.

Sindromul de sevraj

Oprirea bruscă a barbituricelor este asociată cu un răspuns amenințător de viață (vezi tabelul3).

Tabelul 3. Debutul, intensitatea și durata sevrajului de barbiturice ⁶

Medicament	Debut ore	Intensitate maximă (zile)	Durată (zile)
Pentobarbital	12-24	2-3	7-10
Secobarbital	12-24	2-3	7-10
Fenobarbital	48-72	6-10	10+

Simptomele de sevraj sunt: anxietatea, frisonul, hiperreflexia, transpirațiile, tahicardia și hipotensiunea ortostatică. Colapsul cardiovascular și hipertermia sunt de asemenea întâlnite. Convulsiile tip grand mal pot fi prezente și sunt dificil de cupat.

Dacă apar semne de sevraj se va administra pentobarbital în doze inițiale de 200-400 mg per os.

Conduita anestezică

1. În abuzul cronic de barbiturice apare o toleranță încrucișată cu drogurile anestezice.

2. Nu există rapoarte care să arate o creștere a necesarului de anestezic (MAC) la cei cu consum cronic.

3. De asemenea, consumul cronic induce enzimele hepatice microzomale și crește metabolismul altor medicamente (warfarina, digitala, anestezicele volatile).

4. Administrarea acută de barbiturice va scădea necesarul de anestezice.

Atenție la abordul venos - alcalinitatea substanțelor duce la scleroză venoasă.

BENZODIAZEPINELE

Există puține dovezi a utilizării benzodiazepinelor la persoanele cu dependență. Pentru a produce dependență este nevoie de doze mari (diazepam 80-120mg pentru cel puțin 40-50 de zile).

Cei care utilizează benzodiazepinele o fac în combinație cu alte medicamente pentru potențarea efectului acestora (ex. metadonă+benzodiazepină), sau în timpul sevrajului de alte medicamente cât și pentru a reduce anxietatea.

Cea mai frecventă combinație și totuși insuficient studiată o reprezintă cea dintre alcool și benzodiazepine.

Simptomele de sevraj apar mai târziu decât în cazul barbituricelor și sunt mai puțin severe deși benzodiazepinele au un timp de eliminare prelungit.

Tratamentul suportiv este de obicei suficient, în timp ce antagonistul specific flumazenil este util în tratamentul formelor grave.

Conduita anestezică este asemănătoare cu cea de la barbiturice în cazul benzodiazepinelor administrate cronic.

AMFETAMINELE

Stimulează eliberarea de catecolamine având ca rezultat augumentarea vigilenței corticale, cu supresia apetitului și scăderea necesarului de somn. Abuzul cronic de amfetamine va duce la epuizarea rezervelor de catecolamine.

1. Sunt utilizate legal pentru tratamentul narcolepsiei, deficiențelor de atenție, hiperactivitatea asociată cu minimă disfuncție cerebrală la copil.

2. Dependența psihică de amfetamine este profundă și doza zilnică poate să crească de câteva sute de ori față de doza terapeutică.

3. Calea de administrare este de obicei orală sau în cazul metamfetaminei i.v.

Manifestările clinice ale supradozării:

Simptome: anxietate, psihoze, iritabilitatea progresivă a SNC manifestată prin hiperactivitate, hiperreflexie și ocazional convulsii.

Modificări cardiace: creșterea tensiunii sistemice, a frecvenței cardiace, disritmii cardiace, scăderea motilității gastrointestinale, midriază, transpirații și hipertermie.

Tratamentul supradozajului acut:

a. inducerea de vărsături și spălătură gastrică + administrarea de cărbune activ.

b. fenotiazinele pot antagoniza multe din efectele centrale ale administrării acute de amfetamine.

c. diazepamul poate fi utilizat în controlul convulsiilor produse de amfetamine.

d. acidifierea urinei favorizează eliminarea.

Sindromul de sevraj:

Manifestări clinice: letargie extremă, depresie mentală, tendințe de suicid, apetit crescut, căștigare în greutate.

Depresia postamfetamine poate ține câteva luni și se tratează cu antidepressive triciclice (imipramina și desimipramina) care au efect mai ales pe norepinefrină.

Conduita anestezică

1. administrarea cronică de amfetamine nu trebuie oprită înainte de chirurgia electivă.

2. Pacienții care necesită chirurgie de urgență și care sunt intoxicați acut prin ingestie de amfetamine, pot avea hipertensiune, tahicardie, creșterea temperaturii, și creșterea necesarului pentru anestezice volatile. Pot fi întâlnite chiar oprire cardiacă și hipertensiune intracranială.¹⁴

3. Se va monitoriza temperatura în timpul perioadei perioperatorii.

4. Abuzul cronic de amfetamine este asociat cu o scădere marcată a necesarului anestezic care rezultă din depleția de catecolamine în sistemul nervos central.

5. Poate apare hipotensiune care răspunde la vasopresoarele cu acțiune directă (fenilefrina și adrenalina) și mai puțin la cele cu acțiune indirectă (efedrina).

6. Monitorizarea intraoperatorie a presiunii arteriale sângerânde trebuie luată în considerare.

7. Postoperator există posibilitatea de hipotensiune ortostatică.

HALUCINOGENELE

1. Sunt reprezentate de lysergic acid diethylamine (LSD) și phencyclidine (PCP). Aceste substanțe diminuează abilitatea creierului de a inhiba stimulii neimportanți și stimulează sistemul vegetativ simpatic.

2. Administrarea se face pe cale orală.

3. Produc un mare grad de dependență psihică.

4. Nu există dependență fizică sau sevraj după întreruperea bruscă.

5. Utilizarea cronică a halucinogenelor este neobișnuită.

6. Efectul acestor medicamente este de la 1-2 ore până la 8-12 ore.

Semne clinice: halucinații vizuale, tactile și auditive și imagini distorsionate ale mediului înconjurător și ale corpului, midriază, hipertermie, hipertensiune sistemică, tahicardie.

Supradozarea:

1. Nu este asociată cu moartea,

2. Poate apare atac de panică caracterizat prin hiperactivitate, labilitate și psihoze.

Tratament:

1. Nu există antidot.

2. Pacienții trebuie plasați într-un mediu calm cu stimuli externi minimali.

3. Administrarea de benzodiazepine poate fi utilă pentru controlul agitației și anxietății.

4. Suport ventilator cu protezare respiratorie, tratamentul convulsiilor și controlul sistemului nervos simpatic sunt de dorit.

5. Diureza forțată și acidifierea urinei favorizează eliminarea

Conduita anestezică:

1. Anestezia și chirurgia precipită atacul de panică. Dacă atacul se produce, se va administra diazepam.

2. Poate apare un răspuns exagerat la medicamentele simpatomimetice.

3. Efectul analgezic și de depresie respiratorie produs de opioizi poate fi prelungit de LSD.

CANNABINOIZII

1. Incidența consumului de cannabis în Anglia este foarte ridicat. 40% dintre tinerii de 15-16 ani și 59% dintre cei cu vârsta de până la 18 ani au fumat cannabis. Dintre studenții la medicină 50% au

recunoscut consumul cel puțin ocazional, iar 20% consumul periodic. Între 10-30% dintre pacienții cu vârsta între 20-30 ani au utilizat cannabis cu o săptămână înaintea unei operații.¹⁵

2. Sunt rare raportările de efecte secundare consumului de cannabis.

MARIJUANA

1. Tetrahydrocannabinolul (THC) reprezintă unul din cei 60 de cannabinoizi și este utilizat în SUA pentru tratamentul durerii cronice. Calea de administrare este de obicei prin fumat ceea ce crește biodisponibilitatea componentei psihoactive tetrahydrocannabinol (THC).

2. Inhalarea produce anxiozitate, euforie, hipnoză, efect antidepresiv și un dezechilibru simpatic/parasimpatic cu semne de creștere a activității sistemului nervos simpatic și scăderea activității sistemului parasimpatic.

3. Prezintă efect analgezic, antiinflamator și musculorelaxant

4. Cardiac se produce o creștere a frecvenței cardiace de repaus și hipotensiune ortostatică.

5. Abuzul cronic de marijuana duce la scăderea funcției pulmonare și a mecanismelor de apărare pulmonare cu creșterea sensibilității la infecții a tractului respirator.

6. Nu se observă dependență fizică, iar oprirea bruscă este caracterizată printr-un sindrom de sevraj ușor cu insomnie, transpirații, grețuri, vărsături, diaree.

7. Metaboliții săi se pot pune în evidență în urină la o lună de la întreruperea administrării.

Semne clinice: conjunctivele ochilor sunt de culoare roșie datorită dilatației vaselor eferente din iris, somnolență.

Utilizarea medicală terapeutică a marijuana este în chimioterapia din cancer ca și antiemetic (Nabilone și Dronabinol). Efectul farmacologic apare în câteva min. după inhalare și ține 2-3 ore, astfel reducând posibilitatea observării consumului acut în sala de operație.

Conduita anestezică:

1. Scăderea dozelor de anestezic inhalator după administrare i.v. de TCH la animale¹⁶

2. Barbituricele și ketamina au timpul de acțiune prelungit.

3. Este potențată depresia respiratorie dată de opioizi.

4. Potențează efectul barbituricelor, benzodiazepinelor, opioizilor și fenotiazinelor.

5. Fumatul de cannabis produce orofaringite și favorizează apariția edemului uvular care poate duce

la obstrucție respiratorie superioară. Se consideră că operațiile de elecție în anestezie generală ar trebui amânate la pacienții care au consumat cannabis de curând.

6. Interacționează cu alte medicamente (propranolol) afectând frecvența cardiacă și tensiunea arterială.

7. Teoretic este posibil ca reacțiile psihice și vegetative să interfereze cu inducția și trezirea din anestezie.

8. Utilizarea sa ca analgetic musculorelaxant și antiinflamator trebuie în continuare studiate.¹⁷

BIBLIOGRAFIE:

1. Fisher DM, Zacny JP, Galinkin JL. Psychotropic drugs used in anesthesia practice : abuse liability and epidemiology of abuse. *Anesthesiology* 1999; 90:269-88.
2. Chioreanu M, Copotoiu S, Ghișescu I. Anestezia în raport cu afecțiunile coexistente în Anestezia clinică. I. Acalovschi (ed), ediția aIIa, ed. Clusium Cluj-Napoca, 2005, p.339-82.
3. Hyman SE. Drug abuse and addiction. *Sci Am Med* 1998:1-7.
4. May JA, White HC, Leonard-White A, et al. Patient recovering from alcohol or drug addiction: special issues for the anesthesiologist. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92:1601-8.
5. Kain ZN, Mayes LC, Ferris CA, et al. Cocaine-abusing parturients undergoing cesarean section: a cohort study. *Anesthesiology* 1996; 85:1028-35.
6. Stoelting RK, Dierdorf F. *Anesthesia and co-existing disease*. Fourth edition, Churchill Livingstone Philadelphia, *Psychiatric Diseases and Substance Abuse*, 2002, p.629-54.
7. Lange RA, Hillis D. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345:351-8.
8. Hollander J, Hoffman R, Gennis P, et al. Nitroglycerine in the treatment of cocaine associated chest pain clinical safety and efficacy. *Clin toxicol* 1994; 32: 243-56.
9. Lange R, Cigarroa R, Flores E, et al. Potentiation of cocaine induced coronary vasoconstriction by beta adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990; 12:897-903.
10. Greenwald MK, June HL, Stitzer ML, Marco AP. Comparative clinical pharmacology of short-acting mu opioids in drug abusers. *J Pharmacol Exp*. 1996:1228-36.
11. Baylon GJ, Kaplan HL, Gorthy L, et al. Comparative abuse liability of fentanyl and remifentanyl, in: *Problems of Drug Dependence*, Rockville, U. S. Department of Health and Human Services, 1996, p.275.
12. Gold CG, Cullen DJ, Gonzales S, et al. Rapide opioid detoxification during general anesthesia. A review of 20 patients. *Anesthesiology* 1999; 91:1639-47.
13. Whittington RA, Collins ED, Kleber HD. Rapid opioid detoxification during general anesthesia: is death not a significant outcome? *Anesthesiology* 2000; 93:1363-4.
14. Fischer SP, Healzer JM, Brook MW, et al. General anesthesia in a patient on long-term amphetamine therapy : is there cause for concern? *Anesth Analg* 2000; 91:758-9.
15. Holdcroft A, Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 2000; 84:419-20.
16. Stoelting RK, Martz RC, Gartner J, et al. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on halothane MAC in dogs. *Anesthesiology* 1973; 38:521-4.
17. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999; 83:637-49.

BELGIAN GUIDELINES CONCERNING DRUG INDUCED ALTERATION OF COAGULATION AND CENTRAL (AND PERIPHERAL) NERVE BLOCKS : AN UPDATE

Marcel Vercauteren

Despite a well-functioning European Society of Regional Anesthesia there are no European guidelines with respect to neuraxial anesthesia and the use of drugs affecting coagulation.

The first belgian guidelines on anticoagulants and central neuraxial anesthesia were published in the year 2000 and tried to give the belgian anesthesiologist a framework to hold on to when confronted to patients treated with anticoagulant drugs.¹ These guidelines appeared to be quite comprehensible and handsome. They have been used as an example for other countries in their search for national guidelines.

Three years after the first publication of the Belgian guidelines, the time has come to revise these guidelines in view of new information on existing anticoagulants and the appearance of new compounds on the market. The problem posed by the use of anticoagulant drugs in patients receiving central neuraxial anesthetic techniques remains pertinent. In our aging patient population the use of antithrombotic and anticoagulant drugs for prevention of arterial and venous thrombosis and/or embolism has not stopped increasing, and in some cases the indications for these drugs have widened. Finally, the risk of a spinal hematoma cannot be ignored as case reports continue to appear in the anesthesiological literature at regular intervals, demonstrating the need for such guidelines.

GENERAL RECOMMENDATIONS

Timing of prophylaxis

At the present time, there still are insufficient data to confirm that in case of elective surgery postoperative initiation is less effective than the preoperative administration of these drugs and viceversa.²⁻⁴ In the case of fondaparinux, the preoperative administration may even increase the risk of intraoperative bleeding without improving its thrombo-prophylactic efficacy.⁵

Regional anesthesia itself has protective effects against the occurrence of thromboembolic complications by improved mobilisation due to better pain relief, inhibition of the surgical stress reaction, and by the effect of local anesthetics on clotting and fibrinolysis,^{6,7} although it has never been shown that regional anesthesia by itself increases bleeding tendency⁸ or has a thromboprophylactic activity equivalent to or exceeding that of modern pharmacological thromboprophylactic compounds.⁹

Contributing factors

Routine laboratory investigations do not always reveal an impaired coagulation status. A thorough patient history and clinical examination are mandatory to detect an increased bleeding tendency.

Various risk factors (such as hemostatic abnormalities, puncture difficulties, anatomic abnormalities of the vertebral canal or the spinal cord, and vascular malformations in the vicinity of the spinal cord) have been identified in the formation of a compressing spinal hematoma following central neuraxial block.^{10,11} Several conditions may be associated with altered coagulation, such as the perioperative use of various anticoagulant drugs, a low platelet count, renal and/or hepatic failure, chronic alcoholism, chronic steroid therapy, and the perioperative infusion of dextrans.

University of Antwerpen

On behalf of the Central Blocks Working Party of the Belgian Association for Regional Anesthesia (BARA).

The use of large-bore needles, the insertion and removal of catheters, technical difficulties, and bloody or repeated punctures may contribute to a higher risk of spinal hematoma formation than a simple uncomplicated puncture with a smaller, less traumatic needle. Therefore, if the performance of neuraxial blockade is felt to be beneficial for a given patient, current data from the literature may suggest that spinal anesthesia may be associated with a lesser risk of spinal hematoma than epidural anesthesia.¹²

Spinal hematoma

After neuraxial blockade, all patients should be monitored for the occurrence of a spinal hematoma. A slow regression of motor- and/or sensory block, back pain, urinary retention, and the reoccurrence of sensory and motor deficit after a previous complete regression of the block, alone or in combination, may all suggest a developing spinal hematoma. The use of low concentrations and/or low doses of local anesthetics for postoperative analgesia will facilitate the detection of a developing hematoma in these patients. Both the patients and the nurses should be taught the signs of a spinal hematoma and instructed to contact an anesthesiologist immediately.

When a clinical suspicion of spinal hematoma formation arises, an aggressive diagnostic and therapeutic approach is mandatory. This includes emergency MRI or a CT scan and surgical intervention when necessary. A decompressive laminectomy should be performed no longer than 6–12 h after the appearance of the first symptoms of medullary compression.^{10,13}

Guidelines

These guidelines are not intended to bypass the clinical judgment of the anesthesiologist. When it is decided not to follow these guidelines, the motivation to do so should be recorded in the patient's chart and informed consent obtained from the patient.

The perioperative cessation of anticoagulant drugs to perform a regional block should be discussed with the physician who initiated this therapy in the first place and the surgeon. If cessation is considered not to be an option, an alternative anesthetic technique should be selected.

The delays mentioned in the guidelines hereafter are only valid in patients with a normal pharmacological profile.

In the following guidelines, the simultaneous administration of different anticoagulant drugs is not considered. Such combinations may increase the risk of perioperative hemorrhagic complications. The agents that will be discussed in detail hereafter are :

- Low Molecular Weight Heparins
- Unfractionated Heparin
- Direct Factor Xa-inhibitors
- Anti Vitamin K agents
- NSAIDs
- Antiplatelet agents
- Fibrinolytic/thrombolytic agents
- Direct thrombin inhibitors

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS (LMWH)

Prophylactic use

Low-molecular weight heparins (LMWH) are fragments of unfractionated heparin that cause an anti-thrombin III-dependent inhibition of factors IIa and Xa formation. Because of a bioavailability of almost 100% and a half-life of 4–7 h, a once daily dosing will be sufficient.

Prophylactic regimens of the different available LMWH's are mentioned in table 1.

Since the appearance of the first guidelines in 2000, the attitude towards LMWH has not changed. An interval of at least 12 hours between the last prophylactic dose of LMWH and subsequent neuraxial blockade should be observed. When prophylaxis is initiated after the procedure, an interval of at least 4 hours should be observed between the performance of the neuraxial technique and the subsequent administration of LMWH.

A neuraxial catheter should be removed no earlier than 12 hours after LMWH administration or at least 4 hours before the injection of the subsequent dose.

Therapeutic use

The doses of LMWH used in therapeutic regimens are also mentioned in Table 1. An interval of at least 24 hours should be respected after the last therapeutic dose of LMWH before performing a neuraxial block. If LMWH treatment is to be maintained following the surgical procedure, only prophylactic doses should be used as long as a neuraxial catheter is maintained. A neuraxial catheter should be removed no earlier than 12 hours after LMWH administration or at least 4 hours before the injection of the subsequent dose. The first dose of LMWH following neuraxial catheter removal should be prophylactic but subsequent doses can again be therapeutic.

Low-molecular weight heparins can induce thrombocytopenia. A platelet count in patients that have been on LMWH's for at least 5 days is indicated.

UNFRACTIONATED HEPARIN (UH) THERAPY

Unfractionated heparin (UH) produces an anticoagulant effect via an anti-thrombin III-dependent inhibition of factor IIa formation.

Therapeutic use Preoperative use

Cessation of ongoing UH-therapy should always be discussed with the treating physician(s). Previous to the insertion of an epidural and/or spinal needle/catheter, the normalisation of coagulation parameters must be documented by laboratory investigation and should be within normal ranges (Table 2).

Intraoperative use

Heparin should be initiated no earlier than 1 hour after performance of the neuraxial technique.

Although in case of a bloody puncture it may be theoretically safer to postpone surgery, there are no data to support this attitude.

The anesthesiologist should discuss with the surgeon whether to continue, stop, or temporarily antagonise therapeutic heparin anticoagulation in order to determine the optimal timing for catheter removal.

At all times catheters should be removed when clotting tests such as the activated partial thromboplastin time (aPTT) or the activated clotting time (ACT) are within the local normal range and at least 1 hour before any subsequent heparin administration (Table 2).

When higher (full therapeutic) doses are used (as in cardiac surgery), neuraxial techniques remain experimental.

SELECTIVE FACTOR X-INHIBITORS

Fondaparinux is an entirely synthetic selective inhibitor of factor Xa formation. The elimination half-life of 17-18 h will be prolonged to 36 – 42 h if the creatinin clearance is below 50 ml/min. It is administered subcutaneously once daily in a dose of 2.5 mg and should be started 6-12 h postoperatively.¹⁴ As this compound is new, there are insufficient data to make recommendations concerning the routine use of epidural or spinal techniques in patients treated with fondaparinux.

As fondaparinux is started postoperatively there should be no problem with the preoperative introduction of an epidural/spinal needle for a single-shot anesthetic technique. However, the catheter should be removed. In case of a bloody tap, an alternative method of thromboprophylaxis should be considered as insuff-

icient data are available. With the available current knowledge, removal of indwelling catheters should only be performed under conditions used in clinical trials i.e. respecting an interval of 36 h after the last dose of fondaparinux.¹⁵ The next dose of fondaparinux should only be administered 12 h later.

ANTI-VITAMIN K AGENTS

The anti-vitamin K agents cause the production of deficient coagulation factors II, VII, IX; and X which are no longer capable of chelating calcium, essential for their binding to phospholipid membranes during coagulation.

Uninterrupted chronic and effective therapy with these medications is an absolute contraindication for neuraxial anesthesia. When regional anesthesia is deemed necessary, anti-vitamin K therapy has to be stopped with a delay depending on the half life of the oral anticoagulant used, the initial International Normalized Ratio (INR), and the patients general condition. However, most of these patients will temporarily be converted to another type of anticoagulant (i.e. LMWH, unfractionated heparin or an antiplatelet agent) during the pre-, per, and postoperative phase. In these conditions the specific recommendations for that type of therapy should be applied.

With respect to timing of neuraxial anesthesia and catheter removal, INR values should be equal or below.^{1,4}

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) cause a reversible inactivation of both cyclooxygenase I and II, thereby causing platelet aggregation inhibition. The duration of this effect is depending entirely on the half-life of the NSAID's used. The new specific -cyclooxygenase II-inhibitors do not possess any significant effect on platelet activity.¹⁶

If NSAID's are used as sole agents interfering with normal coagulation there are no data to suggest that there is an increased risk of spinal hematoma formation in patients receiving neuraxial blockade.

There are no data in the literature suggesting that a combination of these drugs increases the risk of a spinal hematoma because they all affect the same clotting mechanism.

ANTIPLATELET THERAPY

Dipyridamole administration

No specific precautions have to be considered.

Low dose acetyl-salicylic acid (i.e. Aspirin®)

There are no data suggesting that anti-platelet therapy with only low dose is associated with an increased risk of spinal hematoma in the presence of a normal platelet count. This is also valid for the combination of low-dose aspirin with dipyridamole.

Ticlopidine/Clopidogrel

The thienopyridines ticlopidine (Ticlid®) and clopidogrel (Plavix®) inhibit adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation and interfere with platelet-fibrinogen binding. Because of their long half-lives, their platelet aggregation inhibiting effect will persist for 7 – 10 days after cessation of administration.

There are still insufficient data to assess the safety of combining this therapy with neuraxial techniques. Central nerve blocking techniques should only be used if ticlopidine or clopidogrel are no longer active: i.e. administration was stopped at least 7 days in advance in the case of clopidogrel and 10 days for ticlopidine.

Glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonists

This category of drugs includes abciximab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®) and tirofiban (Aggrastat®) and represents the strongest form of platelet aggregation inhibiting therapy. They not only cause an inhibition of ADP-dependent platelet aggregation inhibition, but also of the platelet-fibrinogen and platelet-von Willebrand factor binding. The anticoagulant effects can be quantified with the aPTT or the ecarin bleeding time (ECT), are reversible and will disappear about 8 h and 24 - 48 h after discontinuing eptifibatide/tirofiban and abciximab administration, respectively. Abciximab may also cause a pro-

found thrombocytopenia which may appear within 1–24 h after its first administration. Finally these drugs are often combined with UH and acetyl-salicylic acid in an emergency catheterisation setting

There are still insufficient data to assess the safety of combining this therapy with neuraxial techniques. Major regional anesthetic should be precluded in patients treated with these drugs until the anticoagulant effects have disappeared. Based on the pharmacological profile of these compounds epidural and /or spinal needle/catheters insertion or catheter removal should only be performed when these drugs are no longer active: i.e. at least 8 – 10 h after the last dose of these drugs and 2 – 4 h prior to the next administration.

ANTI - THROMBOTIC/FIBRINOLYTIC THERAPY

Thrombolytic/fibrinolytic therapy dissolves already formed clots through activation of the endogenous proteolytic plasmin system and represents the strongest form of anticoagulant therapy available. Although the half-lives of thrombolytic/fibrinolytic drugs are relatively short lasting, there anticoagulant effects may persist for several days.

Therapy with these agents is an absolute contraindication for neuraxial blockade. When surgeons or other practitioners insist on the use of these agents when neuraxial techniques have been performed less than 10 days before their administration, this should be documented by all parties in the patient records. When a catheter has been inserted, laboratory values, including fibrinogen content (and perhaps thromboelastography) should be docu-

Table 1. Prophylactic and therapeutic doses of Low-Molecular Weight Heparins.

	Prophylactic doses - SC	Therapeutic doses - SC
Clexane® (enoxaparine)	1 x 20-40 mg/24 h	2 x 40-80 mg/24 h
Fragmin® (dalteparine)	1 x 2500-5000 IE*/24 h	2 x 5000-7500 IE*/24 h (2 x 0.5-1 mg/kg/d SC)
Fraxiparine® (nadroparine)	1 x 2850-5700 IE*/24 h (1 x 0.3-0.6 ml/24 h)	2 x 7500 IE*/24 h (2 x 100-120 IE*/kg/24 h)
Innohep® (tinzaparine)	1 x 50 IE*/24 h	175 IE*/kg/24 h
Fraxodi® (nadroparine)	/	1 x 11400-19000 IU/24 h

* Expressed as International Units anti-Xa activity Ph. Eur.

Table 2. Laboratory investigations and safety of neuraxial techniques.

	Without problems	After individual evaluation
Prothrombin Time (PT)	> 50% (INR<1.4)	40-50% (INR 1.4-1.7)
Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)	upper limit of normal	exceeding upper limit of normal by 1-4 sec.
Platelets	>80,000/µl	50,000-80,000/µl

INR, International Normalized Ratio

mented to have returned to safe local limits before removal.

Direct Thrombin-inhibitors

Hirudin and (Xi)melagatran

Hirudins directly inhibits free and bound thrombin. These compounds are anticoagulants that were originally extracted from leeches and now are commercially available as the recombinant lepirudine (Refludan®). Melagatran and its prodrug ximelagatran are synthetic compounds that are not commercially available yet. The elimination half-lives of lepirudine (i.v.), melagatran (s.c.) and ximelagatran (p.o.) are 2–3 h, 2–3 h and 4–5 h, respectively. Half-lives will be longer in the presence of renal insufficiency. The anticoagulant effect can be quantified using the aPTT.

Up to date there are insufficient data to make any recommendations concerning the use of major nerve blocking techniques in patients treated with lepirudine or (xi)melagatran. Based on the pharmacological profile of these compounds epidural and/or spinal needle/catheters insertion or catheter removal should only be performed when these drugs are no longer active: at least 8–10 h after last dose of these drugs and 2–4 h prior to the next administration.

WHAT ABOUT PERIPHERAL NERVE BLOCKS ?

We have focused for this on the French guidelines as there is a lack on literature regarding possible complications of peripheral blocks under anticoagulated conditions. Major problems are rare while there are several reasons for this. Some blocks are superficial and a bleeding will be detected rather fast while compression is possible. In the most problematic case a surgical intervention for decompression may be necessary. In several blocks the distance between the nerve and the blood vessel is at least 1cm but when in case of bleeding most of the time a rather large vessel is involved. The long duration of the block may make the differential diagnosis with nerve compression troublesome. Of course therapeutic anticoagulation precludes peripheral nerve blocks. In bor-

derline conditions the placement of a catheter should be questioned.

REFERENCES

1. Anonymous. Belgian guidelines concerning drug induced alteration of coagulation and central neuraxial anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2000;51:101-4.
2. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124:379S-85S.
3. Zufferey P, Laporte S, Quenet S et al. Optimal LMWH regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2003; 90:654-61.
4. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952-60.
5. Kwong LM, Muntz JE. Thromboprophylaxis dosing: the relationship between timing of first administration, efficacy, and safety. *Am J Orthop* 2002; 31:16-20.
6. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72.
7. Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1493.
8. Modig J, Borg T, Karlström G, al e. Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1983; 62:174-8.
9. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 64:497-500.
10. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1994; 79:1165-77.
11. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:83-98.
12. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:183-9.
13. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE et al. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg* 1995; 83:1-7.
14. Boneu B, Necciari J, Cariou R et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995; 74:1468-73.
15. Sanofi-Synthelabo. The EXPERT Study: Evaluation of AriXtra for the Prevention of VENous ThROMboembolism in daily PracTice. 2004, In Progress.
16. Leese PT, Hubbard RC, Karim A et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:124-32.

ABORDAREA INTEGRATĂ A DURERII ACUTE POSTOPERATORII

Cristina Berteanu

DEZVOLTAREA SERVICIILOR DE TERAPIE A DURERII ACUTE

În cursul ultimilor 10-15 ani s-au dezvoltat noi protocoale de tratament și noi metode mult mai eficiente de administrare a medicamentelor, cu un control optim al durerii. Pentru a se asigura o eficacitate și o siguranță mai mare a terapiei analgetice, responsabilitatea administrării medicației a fost atribuită specialiștilor cu nivel înalt de pregătire.¹

În rapoartele de pionierat ce descriu serviciul de terapie a durerii bazat pe anesteziologie, Ready și colaboratorii au enumerat o varietate de motive pentru care această specialitate trebuie să ocupe locul de vârf în cadrul managementului durerii acute: cunoașterea extinsă a fiziologiei durerii, farmacologiei analgezicelor și a căilor anatomice implicate în transmiterea și modularea durerii.¹ Anesteziștii realizează de rutină controlul durerii în sala de operație, în sălile de obstetrică și în cazurile de durere cronică având experiență în blocurile de nervi periferici și în administrarea epidurală de analgezice. În plus, ei sunt familiarizați cu aparatura electronică utilizată pentru monitorizare și terapie. În USA, majoritatea serviciilor de terapie a durerii acute, din centrele academice și din spitalele comunitare, sunt conduse de către departamentele de anestezie.^{1,2} O organizare similară este întâlnită și în alte țări, precum Canada, Australia și Noua Zeelandă.⁷⁰

SERVICIILE COORDONATE DE SPECIALIȘTI

Serviciile de terapie a durerii au fost clasificate după complexitatea terapiei pe care o pot asigura, fie bazată pe anestezie, fie de tip multi-departamental și

după asocierea cu un centru medical universitar sau cu unul privat.

Fiecare instituție trebuie să-și dezvolte resursele necesare asigurării unui control eficient și adecvat al durerii, pentru pacienții săi, cu desemnarea unui departament caruia îi va reveni responsabilitatea conducerii acestui serviciu.

Spitalele universitare și cele academice tind a atribui conducerea acestor servicii departamentului de anestezie, însă pot include și specialiști cu diverse pregătiri educaționale și profesionale, ce pot facilita cercetarea și instruirea, sau care pot asigura chiar activitatea clinică.^{1,2} Membrii acestui serviciu sunt reprezentați de directorul serviciului, medicii specialiști, rezidenți, coordonatorul sectorului de nursing, specialiști în nursing, un asistent de cercetare și un farmacist. Farmacistul pregătește medicația utilizând tehnici strict aseptice și soluții saline normale, lipsite de conservanți. Aceste soluții au un termen de garanție de 7 zile în condiții de refrigerare și de 24-36 ore din momentul în care devin disponibile la patul pacientului. Farmacistul mai are și atribuția de a da informații despre medicament și de a educa pacientul, precum și de a realiza un sistem de control care să identifice o potențială utilizare greșită.

Centrele medicale universitare au obligația majoră de a asigura pregătirea de rezidenți, în acest fel specialiștii fiind implicați în cercetare și oferind protocoale flexibile de management al durerii.^{69,72,73} În această privință, departamentul de anestezie a dezvoltat și a optimizat o varietate de tehnici analgezice, incluzând administrarea neuraxială de opioide, analgezia intravenoasă controlată de pacient și blocurile de nervi periferici. Rezidenții sunt instruiți să inițieze terapia, să determine și să optimizeze efectele analgetice și să trateze eventualele efecte adverse.^{1,69} În plus la managementul disconfortului postoperator, serviciul de terapie a durerii este responsabil și pentru controlul durerii secundare procedurilor medicale invazive, exacerbarilor durerii

maligne, dar și benigne, managementului crizei de siclemie, precum și alte dureri „medicale” acute.

Hubbard și colaboratorii¹ au nominalizat câțiva numitori comuni pentru serviciile de terapie a durerii, ce funcționează cu succes:

- nominalizarea unui director pregătit în managementul durerii și apt să își asume un palier larg de responsabilități. În acest sens, el trebuie să-și asume rolul de clinician, de negociator, de educator, precum și de șef de secție.^{69,75} Împreună cu coordonatorul sectorului de nursing este responsabil pentru introducerea și menținerea terapiei specializate, dezvoltarea de protocoale standardizate, educația tip nursing și interacțiunile cu farmacia

- controlul durerii este centralizat vertical în jurul pacientului din momentul screeningului de dinaintea internării și până la externare.^{69,70,75} Consultul chirurgical trebuie efectuat din timp și de asemenea se va completa un formular standardizat de consultație. Zilnic se completează o listă de management, ce va circula către farmacie, către personalul serviciului postoperator (postanestezie) și către membrii serviciului de terapie a durerii. Pompele epidurale și cele pentru analgezia controlată de pacient sunt ținute în depozitul central și eliberate pentru unitatea de îngrijire postanestezie, unde este inițiată terapia. În unele instituții, infuziile epidurale sunt inițiate intraoperator.

- Standardizarea este una dintre cele mai importante componente ale unui serviciu eficient. O secvență clară de gesturi va da profesioniștilor oportunitatea de a trata o analgezie inadecvată, precum și efectele adverse ale terapiei durerii. Numărul de analgezice, concentrația medicamentului și dispozitivele necesare infuzării, trebuie limitate pentru a diminua confuziile și erorile de administrare.

- Educarea personalului de nursing și utilizarea de programe de standardizare, vor reduce semnificativ numărul de asistenți medicali chemați pentru asistență; totuși, pentru situațiile de urgență trebuie să fie disponibil un număr de contact cu medicii

- Îmbunătățirea calității procedurilor prin evaluarea zilnică a scorului de durere și a efectelor adverse de către asistenți, ceea ce va ajuta la stabilirea eficacității terapiei și a frecvenței morbidității legate de tratament. Când o deficiență este identificată, terapia trebuie modificată rapid pentru a corecta problema și pentru a diminua insatisfacția pacientului și a personalului.^{69,75}

- Serviciul de management al durerii este privit ca funcționând precum o resursă instituțională, astfel încât cunoștințele de bază ale controlului durerii pot fi transmise și altui tip de personal medical din instituție.^{48,53}

SERVICIUL COORDONAT DE CĂTRE PERSONALUL SPECIALIZAT ÎN NURSING

În contrast cu modelul bazat pe specialist, serviciile de terapie a durerii din spitalele comunitare mici pun un accent redus pe responsabilitatea medicului și se bazează în schimb pe protocoale înalt standardizate. Multe secții de anestezie cu activitate privată nu se pot lipsi de un anestezist în cursul zilei pentru ca acesta să acopere serviciul de terapie a durerii și nici nu pot asigura un sprijin intern imediat în cursul schimbului de noapte. În aceste situații au fost dezvoltate modele simple și mai puțin costisitoare, supervizate de personalul farmaceutic și de profesioniști ai serviciului de nursing. Un astfel de serviciu coordonat de personalul medical este întâlnit în 25% din spitale din Suedia și a fost prezentat recent de Rawal.¹ În acest model, anesteziștii nu supervizează managementul durerii acute ci acționează ca profesori, experți în durere și specialiști care inițiază blocul regional și analgezia epidurală. Există însă o echipă constituită din personalul medical mediu, instruită pentru terapia durerii acute și care, împreună cu chirurgii, anesteziștii și managerii departamentului de nursing, stabilesc protocoale pentru selectarea pacienților, evaluarea intensității durerii, monitorizarea de rutină și realizarea ghidurilor medicamentoase și de dozare.

Această echipă evaluează zilnic toți pacienții postchirurgicali și cooperează cu personalul desemnat să reprezinte serviciul de terapie a durerii din fiecare salon, precum și identificarea problemelor tehnice.

Asistenții ce reprezintă serviciul de terapie a durerii și asistenții de salon sunt responsabili pentru implementarea ghidurilor de management, monitorizarea de rutină și pentru inițierea și ajustarea terapiei analgezice.

Majoritatea pacienților din acest serviciu nu necesită supravegherea de către specialist, primind doze standardizate i.m. sau i.v. de analgezice și nefiind necesară analgezia i.v. controlată de pacient sau analgezie epidurală. Deși oferă un control eficient al durerii pentru pacienții sănătoși aflați în recuperare după o intervenție chirurgicală necomplicată, eficiența managementului durerii condus de asistenți poate fi compromisă în cazurile de înalt risc, deoarece acestia sunt mai puțin apti să administreze doze de încărcare de opioid, să ajusteze medicația sau să adauge terapii analgezice adjuvante, comparativ cu specialiștii în terapia durerii.¹

ROLUL ASISTENTULUI DE TERAPIE A DURERII ACUTE (ATDA)

Atât în centrele medicale academice cât și în

spitale comunitare mici, poziția ATDA este a doua ca importanță după cea de manager al serviciului de terapie a durerii. Responsabilitățile sale clinice și administrative sunt extinse. Cel care aplică pentru această funcție trebuie să fie un asistent cu responsabilități de tip management, preferabil absolvent al unui masterat și care a lucrat în mod intensiv în cadrul spitalului.

Evaluarea aplicantului de către o structură politică unică a instituției, facilitează relațiile de lucru cu administratorii spitalului, managerii departamentului de nursing și personalul acestuia. Astfel selectarea celei mai calificate persoane devine cheia unui serviciu de succes.

În instituțiile private această funcție în general este subvenționată de către spital, în timp ce în centrele academice subvenția este dată de către departamentul de anestezie. Ca și membru al echipei de anestezie, ATDA poate beneficia mult mai rapid interesele departamentului, incluzând educația rezidenților și cercetarea, precum și facilitarea introducerii și acceptării noilor tehnici analgezice. Când este subvenționat de spital, ATDA asigură supravegherea pacienților chirurgicali și a celor ce necesită îngrijire medicală.

Responsabilitățile activității de nursing și siguranța pacientului au întotdeauna cea mai înaltă prioritate.

Înainte de introducerea unor noi forme de terapie trebuie să se stabilească politici și proceduri clare, programe standardizate și educarea echipei de asistenți. Aceasta trebuie să cunoască principiile de bază ale analgeziei i.v. controlate de pacient, ale farmacologiei opioidelor neuraxiale și a anesteziilor locale, să cunoască dispozitivele de infuzie, să evalueze analgezia și să trateze efectele adverse.

MODELUL SERVICIULUI MULTIDISCIPLINAR DE TERAPIE A DURERII

Acest model combină cele mai bune aspecte ale celor 2 modele prezentate anterior.

Optimizarea terapiei durerii acute. Noi concepte: preemptive analgesia

În urmă cu 70 ani a fost propusă ideea blocării transmișiei aferențelor dureroase înainte de incizia chirurgicală care reduce morbiditatea/mortalitatea postoperatorie. Crile și Lower^{2,75} au sugerat că stimulii nocivi încetinesc recuperarea postoperatorie și că SNC poate fi protejat prin combinarea unei premedicații adecvate și a unui bloc nervos, cu anestezia generală.

În 1980, Wall¹ a introdus conceptul de analgezie preoperatorie preemptivă, sugerând că intervenția analgezică este mult mai eficientă atunci când este

făcută înainte de producerea stimulului dureros, decât ca reacție la acesta.

Este cunoscut acum că injuria periferică declanșează un status de excitabilitate în cornul dorsal, denumită facilitare centrală sau wind-up.^{6,21,25} Facilitarea centrală poate fi prevenită prin administrarea preventivă de analgezice și prin bloc nervos, în timp ce această terapie devine mai puțin eficientă aplicată după producerea injuriei.^{1,2,22,25,26,27,28}

Unul dintre primele trialuri clinice desemnate să deceleze beneficiile blocului pre versus cel postchirurgical, a fost realizat de către Rignose și Cross. Ei au notat că pacienții care au beneficiat de bloc de nerv femural înainte de intervenția chirurgicală artroscopică la nivelul genunchiului, au necesitat cu 50% mai puțină analgezie în primele 24 ore postoperatorii, comparativ cu pacienții cărora li s-a efectuat un bloc similar la terminarea intervenției. Într-un studiu care a evaluat durerea postherniorafie inghinală, pacienții cărora li s-a efectuat infiltrație cu un anesteziec local la nivelul inciziei și al țesuturilor fasciale, înainte de inducția anesteziei generale, au experimentat o reducere semnificativă a disconfortului postoperator, necesitând doze mai mici de opioide, comparativ cu pacienții la care s-a realizat anestezie generală sau anestezie spinală.

Dierking și colaboratorii¹ nu au putut să stabilească diferențe între infiltrația cu lidocaină pre- și postincizională, privitor la controlul durerii după herniorafie. În acest studiu, beneficiile preemptive posibil că au fost obscurizate de faptul că ambele grupe de pacienți au primit o infuzie continuă de fentanyl în cursul intervenției chirurgicale. Într-un editorial recent, Kissin¹ a subliniat câteva motive pentru care beneficiile preemptive nu pot fi detectate în cazurile clinice, incluzând durata insuficientă sau gradul insuficient al blocului preemptiv, un efect preemptiv parțial în grupul de control și utilizarea de modele chirurgicale asociate cu stimulare noxică de mică intensitate.

Administrarea preoperatorie de opioide cu acțiune anatagonistă asupra receptorilor NMDA^{2,3} și de antiinflamatoare nesteroidiene,^{4,114} oferă o formă alternativă de terapie preemptivă ce poate fi utilă în mod special pentru cazurile în care blocul nervos periferic poate fi tehnic dificil sau inadecvat.

McQuay și colaboratorii^{2,18} au raportat mari variații ale necesarului de analgezice după intervențiile chirurgicale ortopedice. Timpul mediu până la prima cerere, care în principiu este sub 2 ore pentru pacienții netratați, a fost extins la peste 5 ore pentru pacienții ce au primit premedicație cu opioide. Tverskol a notat că pacienții ce au primit preincizional fentanyl (5mg/kgc) sau antagoniști necompetitivi ai receptorilor NMDA, ketamină 2mg/kgc, au experimentat o

hiperalgezie de plagă redusă, după histerectomie abdominală.^{2,82}

Într-un studiu ulterior, Roytblat și colaboratorii au raportat că dozele mici de ketamină (0,15 mg/kgc i.v.) administrate înainte de realizarea inciziei, au întârziat prima cerere pentru administrarea de analgezice, au redus scorurile de durere postoperatorie și au redus necesarul de morfină i.v.-PCA.

Beneficiile analgeziei preemptive au fost observate și pentru opioidele administrate epidural. Katz și colaboratorii⁴ au arătat că administrarea de fentanyl (4mg/kgc) înaintea efectuării inciziei, a avut eficiență mai mare decât postincizională, în reducerea scorurilor de durere și a necesarului de morfină i.v.-PCA, pentru primele 12-24 ore după toracotomie.

Într-un raport mult mai recent⁵ administrarea epidurală de morfină-mepivacaină, înainte de incizia chirurgicală, a redus necesarul i.v.-PCA postoperator, comparativ cu administrarea acestor agenți după terminarea intervenției chirurgicale sau cu lipsa administrării lor.

Dozele unice de opioid/anestezic local administrate epidural blochează nocicepția asociată cu disecție/manipularea chirurgicală, însă nu pot preveni facilitarea centrală postoperatorie ce rezultă din inflamație, mobilizare și tracțiunea situsului de injurie. Woolf⁶ a propus faptul că o analgezie preemptivă optimă trebuie să includă o inițiere preoperatorie, precum și o menținere postoperatorie a unei terapii eficiente.

Dahl și colaboratorii⁵ nu au putut decela nici o diferență în durerea postoperatorie printre pacienții cu intervenție chirurgicală pe colon ce au primit infuzie epidurală cu bupivacaină-morfină, inițiată fie înainte, fie după terminarea intervenției. Aceste rezultate au fost însă criticate, deoarece gradul de bloc aferent din grupul cu terapie preemptivă a fost insuficient pentru a preveni sensibilizarea centrală.

Pryl și colaboratorii au evaluat beneficiile blocului epidural preemptiv, urmat de o infuzare continuă, la pacienții cu intervenție chirurgicală pe regiunea abdomenului inferior. Ei au raportat faptul că grupul „preincizional” a experimentat scoruri mai mici ale durerii induse de mobilizare, în intervalul postoperator imediat, însă în timp, nu au putut și detectate beneficii adiționale, deoarece ambele grupuri au raportat scoruri foarte mici de durere.

Eforturile de a reduce costurile de spitalizare au condus la o creștere largă a intervențiilor chirurgicale în aceeași zi, precum și la externarea precoce a pacienților.

Acest fapt a dus la subevaluarea importanței analgeziei preemptive, care asigură beneficiile ce depășesc durata farmacologică a terapiei aplicate, minimalizând disconfortul pacientului de după

externarea acestuia. Anestezistul poate juca un rol cheie prin utilizarea preoperatorie și intraoperatorie de agenți și tehnici care vin în completarea managementului durerii postoperatorii.

Liderii în domeniul terapiei durerii au criticat tehnicile anestezice care, în efortul de a acoperi o situație de urgență, folosesc un bloc neuromuscular intens și cantități relativ mici de anestezic.^{6,7} Când intervenția chirurgicală se realizează în condițiile unei asemenea anestezii superficiale, neuroaxisul este expus unor nivele înalte de aferențe nociceptive,²⁵ iar durerea postoperatorie va fi mult mai dificil de controlat.⁶⁶

Nivele înalte de aferențe noxice se asociază cu fenomenul de facilitare centrală și cu activarea receptorilor NMDA și a celor pentru neurokinină (NK). Aceasta conduse în mod inevitabil la „memorarea durerii”, ceea ce poate cauza durere persistentă.⁸ Această memorare a durerii începe în cornul dorsal medular și se deplasează central, surprinzător de rapid după o injurie acută. Astfel, durerea acută, subacută și cea cronică, trebuie privite ca un continuum. Pare evident astfel faptul că noile medicamente cu acțiune asupra receptorilor NMDA și NK și a mecanismelor asociate pot bloca procesul de sensibilizare centrală și cel de memorare a durerii.

Analgezia preemptivă poate reduce severitatea durerii din perioada de coalescență²⁹ și poate asigura beneficii pe termen lung, prin prevenirea sau minimalizarea sindroamelor dureroase persistente.⁹

Nevralgiile, durerea membrului fantomă li sindroamele de dezaferentare sunt comune după amputație. Analgezia preemptivă realizată prin blocarea epidurală perioperatorie a conducerii poate preveni dezvoltarea durerii membrului fantomă la pacienții cu amputații efectuate sub genunchi.

Același lucru prezintă și un alt studiu care notează că gradul de durere acută de după intervenția chirurgicală pe torace, prezice durerea posttoracotomie pe termen lung.

Pentru un control optim al durerii în perioada de recuperare de după amputații sau alte intervenții chirurgicale ample, pot fi necesare la domiciliu, i.v. sau Epi-PCA și un sistem de monitorizare a statusului pacientului.

Analgezia multimodală

Abolirea completă a durerii postoperatorii (prevenirea durerii) este dificil de realizat cu un singur medicament sau tehnică analgezică.^{9,10} În încercarea de a reduce necesarul medicamentos și toxicitatea potențială asociată utilizării unei singure substanțe medicamentoase, au fost dezvoltate regimuri analgezice balansate sau multimodale.

Analgezia multimodală se bazează pe câteva

principii: • o ameliorare eficientă a durerii poate fi obținută prin activitatea a două sau mai multe analgezice⁸⁸; • prin reducerea cantității administrate pentru fiecare substanță medicamentoasă, se reduce incidența și severitatea potențialelor efecte adverse

Terapia analgezică multimodală utilizează o varietate de agenți care interferează cu transmiterea impulsurilor noxice și cu percepția durerii la diferitele nivele ale sistemului nervos periferic și central.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) amplifică analgezia i.v. și neuroaxială bazată pe opioide, fără să crească riscul pentru sedare, prurit și deprimare respiratorie.^{9,10,11,12,13,14} Combinarea multimodală a administrării epidurale de fentanyl cu administrare i.v. de ketorolac, reduce durerea la mobilizare și permite o recuperare mult mai rapidă a funcției gastrointestinale decât dacă s-ar administra numai fentanylul. Rezultate similare au fost notate și pentru combinația hidromorfonă administrată epidural și ketorolac i.v., la pacienții cu toracotomie.

Combi-nația dintre blocul nervos (precum blocul de nerv femural și infiltrarea unui analgezic local) și administrarea i.v. a unui opioid sau a unui AINS, determină o prelungire semnificativă a intervalului de timp postoperator, până la prima cerere pentru analgezie, comparativ cu utilizarea numai a uneia dintre cele două forme de terapie.

La pacienții care au suferit intervenții chirurgicale deosebit de dureroase, blocul continuu de plex poate reduce necesarul de opioid i.m. și i.v.-PCA.

Potențarea analgezică se obține, de asemenea și prin administrarea epidurală a unei combinații opioid-anestezic local.^{15,16,17,18,19,97} Infuzarea epidurală de morfină puls bupivacaină oferă o ameliorare mult mai eficientă a durerii comparativ cu administrarea numai a anestezicului local, la pacienții cu intervenție chirurgicală pe abdomen²⁰ sau pe torace.²¹

Este mai puțin evident dacă analgezia obținută prin combinarea unui opioid cu un anestezic local, este superioară celei obținute prin administrarea epidurală numai a opioidului.²¹

Administrarea neuroaxială de opioide, agoniști alfa₂, adrenergici, agoniști gaba beta și agenți anticolinergici, fie imită, fie accentuează activitatea modulatorilor endogeni de la acest nivel.^{16,21,22,23,24}

Administrarea epidurală a unei combinații opioid plus clonidină sau neostigmină induce o ameliorare eficientă a durerii postoperatorii, reducând necesarul de analgetice și dă o înaltă siguranță pentru pacient.^{25,26}

Facilitarea transmisiei impulsurilor dureroase în cornul medular dorsal, este mediată prin activarea receptorilor NMDA și a celor pentru substanța P (NK₁).⁶ Ketamina în doze mici blochează nespecific

receptorii NMDA; augmentând semnificativ analgezia dată de opioide.²⁷

Răspunsurile motorii și vegetative la stimulii noxici pot induce instabilitate cardiovasculară și spasme musculare și de asemenea cresc invaliditatea dată de durerea acută.²⁸

Benzodiazepinele augmentează analgezia obținută prin administrarea i.v. de opioide, prin diminuarea spasmului muscular scheletal și a disconfortului asociat de la nivelul dermatoamelor adiacente situsului de injurie.

Metoclopramidul reduce durerea viscerală, spasmodică și astfel senzația de greață indusă de aceasta, fiind util ca supliment la administrarea de morfină i.v.-PCA.

Administrarea i.m. și i.v.-PCA de opioide, în general nu influențează localizarea durerii, însă diminuează integritatea acesteia, suferința și alte manifestări comportamentale legate de durere. Răspunsurile emoționale la durere, incluzând anxietatea, frica și neputința, pot fi controlate prin administrarea de benzodiazepine.

Clonidina și antagoniștii b adrenergici, au fost incluși în regimurile analgezice multimodale, în scopul de a controla răspunsurile simpatice care acompaniază trauma chirurgicală.

Infuzarea epidurală a unui opioid plus bupivacaină poate suprima răspunsurile hormonale declanșate de o intervenție chirurgicală pe regiunea abdominală inferioară sau pe membre. Aceste răspunsuri sunt mai dificil de controlat în cazul intervenției chirurgicale pe regiunea abdomenului superior sau pe torace.^{7,10,11,14,43}

Administrarea de substanțe nutritive (glucoză, aminoacizi ramificați) precum și administrarea sistemică de glucocorticoizi pot compensa răspunsurile hormonale catabolice și balanța negativă de azot.^{8,14}

Rămâne de stabilit ce anume stă la baza beneficiilor tehnicii analgezice multimodale: interacțiunile aditive sau cele sinergice ale combinațiilor medicamentoase. De asemenea rămâne de clarificat care combinație de analgezic, care doză și care interval de administrare, oferă cele mai înalte beneficii clinice.⁶

CONTROLUL DURERII ȘI EVOLUȚIA POSTOPERATORIE

Deși i.v.-PCA asigură o analgezie uniformă și o înaltă satisfacție a pacientului, această terapie nu elimină complet perceperea durerii și răspunsurile fiziologice aferente acesteia.

Scorurile de durere, utilizând scala analogă vizuală, măsurate la pacienții care utilizează cu succes PCA se încadrează între 2 și 4 din 10, ceea ce indică un disconfort ușor până la moderat. Această intensitate

a durerii poate să dea instabilitate hemodinamică și un anumit grad de compromitere respiratorie.^{7,29,30}

I.V.-PCA nu suprimă eliberarea de catecolamine și de cortisol ca răspuns la durere și deci nici tahicardia postoperatorie, la pacienții cu risc înalt, după intervențiile chirurgicale majore.⁷ Au fost făcute câteva evaluări controlate ale i.v.-PCA, cu accent pe efectul asupra evoluției postoperatorii.^{31,32} Într-o evaluare randomizată a pacienților cu risc înalt, cei care au utilizat i.v.-PCA au avut un control mai bun al durerii și o stare confuzională mai redusă, comparativ cu cei care au primit narcotice i.m.. Totuși, durata spitalizării nu a diferit.

Comparativ cu i.v.-PCA, administrarea epidurală de anestezice locale analgezice opioide sau de combinație a acestora, oferă un control superior al durerii și o îmbunătățire a evoluției postoperatorii, însă aceste avantaje trebuie atent cântărite pentru fiecare pacient, punând în balanță efectele adverse legate de doză, precum și invazivitatea mai mare a unei asemenea terapii.

Cu toate acestea, rămâne cert că infuzarea epidurală continuă, asigură o analgezie de înaltă calitate, prevenind instabilitatea cardiovasculară și alterarea funcției pulmonare, în perioada imediat postoperatorie.^{8,90,33,34}

Beneficiul terapeutic este evident la pacienții cu boli cardiovasculare și pulmonare, precum și la cei cu intervenții chirurgicale de mare amploare. Avantajele sunt mai puțin evidente la indivizii sănătoși, supuși unor intervenții invazive minime.

Tehnicile analgezice epidurale reduc semnificativ durerea la mobilizare și o conservare mai mare a funcției pulmonare.³⁵ Utilizând efortul respirator ca și index al analgeziei postoperatorii, Bromage și colaboratorii au notat că pacienții cărora li s-a administrat morfină epidural, au menținut 67% din FEV₁ bazal. Pacienții tratați cu doze standard de morfină, au prezentat reduceri mai ample ale capacității efortului respirator, menținând numai 45% din FEV₁ bazal.

Pacienții care au primit morfină epidural, după o rezecție pulmonară, au raportat o durere de intensitate mai mică la 2 și la 8 ore, precum și o reducere mai mică a FEV₁ și a capacității reziduale funcționale, în primele 24 ore, comparativ cu pacienții tratați cu morfină i.v. .

Salomaki și colaboratorii au comparat infuzarea epidurală cu cea i.v. fentanyl pentru analgezia postoperatorie, într-o modalitate randomizată dublu-orb. Pacienții din grupul epidural au beneficiat de o puncție respiratorie îmbunătățită, o incidență mai scăzută a suprasedării și de o reducere a răspunsului neuroendocrin. Acestea au fost confirmate de către

Jayr și colaboratorii care au notat scoruri de durere postoperatorie și valori ale SaO₂ și ale capacității vitale forțate, superioare pentru pacienții la care s-a administrat morfină epidural, comparativ cu cei la care morfina s-a administrat parenteral. În ciuda acestor îmbunătățiri, nu au fost observate diferențele în morbiditatea pulmonară, posibil însă pentru că pacienții evaluați aveau riscuri mici.

În această privință, Rawal și colaboratorii au raportat că pacienții obezi aflați la risc înalt, la administrarea epidurală de morfină au beneficiat de o mobilizare mai precoce, o morbiditate pulmonară mai redusă și o spitalizare mai scurtă.

Administrarea epidurală de anestezice locale poate reduce complicațiile tromboembolice la pacienții cu intervenție chirurgicală pe șold^{44,45} și la cei cu prostatectomie radicală. Această reducere a riscului tromboembolic a fost atribuită creșterii fluxului sanguin venos indusă de blocul simpatic, atenuării hipercoagulabilității induse de stres și efectului inhibitor al anesteziilor locale (absorbite) asupra agregării plachetare induse de ADP.^{43,45,36}

Opioidele administrate epidural par mai puțin eficiente decât anestezicele locale în reducerea complicațiilor tromboembolice.⁴⁵

Administrarea epidurală de morfină plus bupivacaină diluată, permite o recuperare mai rapidă a funcției G.I. după intervenția chirurgicală pe abdomen, comparativ cu morfina i.v.-PCA, și dă o siguranță mai mare decât soluțiile mai concentrate de bupivacaină.

Administrarea epidurală de opioide este mult mai eficientă decât administrarea i.v.-PCA, în reducerea concentrației plasmatice de catecolamine și a răspunsurilor hipertensive după intervențiile chirurgicale vasculare majore.^{7,37}

Reiz și colaboratorii au observat o reducere a incidenței ischemiei miocardice la pacienții la care s-a asociat administrarea epidurală a unui anestezic local cu anestezie generală superficială. Acest lucru are o semnificație specială deoarece ischemia în primele 24-48 ore după o intervenție chirurgicală este cel mai important factor de prognostic al evoluției cardiace postoperatorii.³³

Într-un studiu efectuat pe pacienți aflați în stare critică după o intervenție chirurgicală majoră, Yeager și colaboratorii¹⁶ au notat că pacienții cu anestezie epidurală și cu analgezie postoperatorie prin administrarea epidurală de morfină, au prezentat o incidență mai scăzută a insuficienței cardiace și respiratorii, precum și a infecțiilor majore, comparativ cu pacienții care au primit anestezie generală urmată de administrarea i.v. de opioide. 76% din pacienții cu anestezie generală au dezvoltat o anumă formă de

insuficiență de organ, față de procentul de 32% pentru cei cu analgezie epidurală. De asemenea, mortalitatea perioperatorie a fost mai mare (4 decese versus 0 pentru grupul cu epidurală).

Tuman și colaboratorii¹⁵ au evaluat interacțiunea dintre anestezia epidurală, statusul coagulării și evoluția de după intervenția chirurgicală de revascularizare a membrilor inferioare; la unii pacienți s-a aplicat anestezie generală și analgezie epidurală postoperatorie, iar la alții s-a aplicat anestezie generală și i.v.-PCA.

Grupul cu epidurală a beneficiat de o durată mai scurtă de ședere în STI și de o reducere a complicațiilor cardiovasculare și infecțioase. De asemenea, pacienții cu analgezie epidurală au prezentat o incidență mai redusă a intervențiilor chirurgicale repetate pentru perfuzie tisulară inadecvată.

În concluzie, se poate statua că anestezia și analgezia epidurală au un efect favorabil asupra evoluției postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Rawal N. 10years of acute pain service – achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:68-73.
2. Sinatra R. Acute pain management and acute pain service. In: Cousins M, Bridenbaugh P, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, Philadelphia, USA, Lippincott-Raven, 1998, p.793-835.
3. Kehlet H, Wilmore DW. Multi-modal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183:630-41.
4. Macrae WA, Davies HTO. Chronic postsurgical pain, in: *Epidemiology of Pain*, Crombie IK, et al. (eds), IASP Press 1999, Seattle, p.125-42.
5. Perkins KM, Kehler H. Chronic pain as outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.
6. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anesth* 2001; 87:88-98.
7. Blyth FM, March LM, Barnabie AJM, et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001; 89:127-34.
8. NHMRC. *Acute pain management: scientific evidence*. NHRMC: Government Printing Office, 1998.
9. Siddall PJ Taylor DA, McClelland JM, Rutkowski SB, et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 month following spinal cord injury. *Pain* 1999; 81:187-97.
10. Siddall PJ Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. Efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain following spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000;91:1493-8.
11. Gehling M, Scheidt C, Nichergall H, et al. Persistent pain after trauma surgery. *Acute Pain* 1999; 2:110-4.
12. Basbaum AI. Spinal mechanism of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:59-67.
13. Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88:113-8.
14. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1998; 57:1-164.
15. Linton SJ. A review of psychological risk factors on back and neck pain. *Spine* 2000; 25:148-56.
16. Callesen T, Bech K, Kehlet H. Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Brit J Surg* 1999; 86:1528-31.
17. Chapman CR, Gavrin J. Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet* 1999; 353:2233-7.
18. Nielson WR, Mior S. Prevention of chronic pain: The unexplored frontier. *The Clinical Journal of Pain* 2001; 17:S68-S69.
19. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353:2051-58.
20. Katz J, Jakson M, Kavanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12:50-55.
21. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, et al. Treatment related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer a multivariate approach. *Acta Oncologica* 1997; 36:625-30.
22. Gehlin M, Scheidr CE, et al. Persistent pain after trauma surgery. *Acute Pain* 1999; 2:110-14.
23. Callesen, Bach, Kehler H. Prospective study of chronic pain after hernia repair. *British J Surgery* 1999; 86:1528-615.
24. Nikolajen L, Ilkjaer S, Kroner K, et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997;72:393-405.
25. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52:259-85.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-9.
27. Watkins JR, Miligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in Neuroscience* 2001; 24:450-5.
28. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anesth* 2001; 87:3-11.
29. Cousins MJ, Power I, Smith G. Pain - A persistent Problem. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:6-21.
30. Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesia: opioids and future options. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
31. Basbaum AI. Spinal Mechanism of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:56-67.
32. Samad TA, et al. *Trends Mol Med* 2002; 8:390-6.
33. Woolf CJ, Costagian M. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7723-30.
34. Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288:1765-9.
35. Samad TA, et al. *Nature* 2001; 410:471-5.
36. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1998; 57:1-164.
37. Linton SJ. A review of psychological risk factors on back and neck pain. *Spine* 2000; 25:1148-56.
38. Ec. Patient education and counselling 1992; 19:129-42.
39. Jensen TS, Gottrup H, Gottrup J, et al. The clinical picture of neuropathic pain. *European Journal Pharmacology* 2001; 429:1-11.
40. Stanos SP, Harden RH, Wagner-Raphael R, et al. A prospective clinical model for investigating the development of CRPS, in: Harden RN, Baron R, Janig W eds. *Complex Regional Pain Syndrome. Progress in Pain Research and Management*, Seattle, IAPS-press, 2001, p.151-64.
41. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72.
42. Kehlet H. A multimodal approach to control postoperative patophysiology and rehabilitation. *BrJ Anaesth* 1997; 78:606-17.
43. Bisgard T, Kehlet H. Early oral feeding after elective abdominal surgery. What are the issues? *Nutrition* 2002; 18:944-8.
44. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183:30-641.
45. Holte K, Kehlet H. Postoperative epidural analgesia and outcome – a research agenda, in: Tramer M (ed). *Evidence-based results in anaesthesia and analgesia*, 2nd ed., BMJ Medical Books 2003.
46. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-56.
47. Niv D, Devor M. Transition from acute chronic pain, in: Aronoff GM ed., *Evaluation and treatment of chronic pain*, 3rd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
48. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1138-43.
49. Carr DB. Preemptive analgesia implies prevention. *Anesthesiology* 1996;85:1498-1499

50. Kissin I. Preemptive analgesia: Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 83:1015-19.
51. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1493-7.
52. Matsunaga M, Dan K, Manabe FY, et al. Regional pain of thoracotomy patients with malignancy and nonmalignancy. *Pain* 1990; Suppl.5:S148.
53. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:96-100.
54. Aguilar IL, Cubells C, Rincon R, et al. Pre-emptive analgesia following epidural 0,5% bupivacaine in thoracotomy. *Reg Anesth* 1994; 19:72.
55. Ringrose NH, Cross MJ. Femoral nerve block in knee joint surgery. *Am J Sports Med* 1984; 12:398-402.
56. Rosaeg OP, Krepski B, Cicutti N, et al. Effects of preemptive multimodal analgesia for arthroscopy knee ligament repair. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:125-30.
57. Bach S, Noreng MF, Tjellend UN. Phantom limb pain in amputees during the first 12 month following limb amputation after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33:297-301.
58. Gottschalk A, Smith DS, et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy controlled trial. *JAMA* 1998;279:1076-82.
59. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al. Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:1594-600.
60. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative Morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993; 432:73-5.
61. Bunemann L, Thorshaugen H, Herlevsen P, et al. Analgesia for outpatient surgery: placebo versus sodium (a non-steroid anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:461-4.
62. Patrignani P, Sciuikli M, Manarini S. COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:661-667.
63. Beiche F, Scheuerer S, Brune K, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the spinal cord following peripheral inflammation *FEBS Lett* 1996; 390:165-9.
64. Kelly DJ, Ahmad M. Preemptive analgesia: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001; 48:1000-10.
65. Rosenblum M, Weller RS, Conrad PI, et al. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1991;73:255-9.
66. Vane JR, Bakhle Y, Botting R. Cyclooxygenases 1 and 2, *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;39:7-120.
67. Needelman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24:6-8.
68. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenases in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
69. Huang Z, Massey J. Differential regulation of cyclooxygenases-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:187-94.
70. Porreca E, Reale M, Febbo CD, et al. Down-regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) by interleukin-receptor antagonist in human monocytes. *Immunology* 1996; 89:421-29.
71. Kang RY, Freire-Moar, Sigal E, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human an animal model of rheumatoid arthritis. *Be J rheumatol* 1996; 35:711-8.
72. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Progr Neurobiol* 2001; 64:327-63.
73. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13313-8.
74. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11.
75. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:11-8.
76. Sisson C. Tramadol, in: Benzon H, Raja S, Molloy RE, Strichartz G eds. *Essential of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. New York, USA, Churchill Livingstone 1999, p.59-62.
77. Liu S. Local anesthetics and analgesia, in: Ashburn M, Rice L, eds. *The Management of Pain*, Philadelphia, USA, Churchill Livingstone, 1998, p.141-69.
78. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann RM, et al. The safety profile, tolerability and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II rofecoxib rheumatoid study group. *Clin Ther* 1999; 21:1688-702.
79. Daniels S, Kuss M, Mehlich D, et al. Pharmacokinetic and efficacy evaluation of intravenous parecoxib in a postsurgical dental pain model. *Gastroenterology* 2000; 67:PIII-8.
80. Rasmussen GL, Steckner K, Houge C, et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after postorthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002; 31:334-43.
81. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2002;9 7:306-14.
82. Tverskoy M, Oz Y, Isakon A, et al. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78:205-9.
83. Apfelbaum J, Gan T, Chen C. Current hospital acute pain management practices: patient education and postdischarge follow-up. *American Pain Society. J Pain* 2000:1.
84. Apfelbaum J, Gan T, Chen C. Patient postoperative pain experience: outpatient surgery survey. *American Society of Anesthesiologists Annual Congress. Anesthesiology* 2000 (on line: <http://www.asa-abstract.com>)
85. Harrison D, Sinatra RS, Morgese L, et al. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988; 68:454-7.
86. Eisenach J, Grice S, Dewan D. Patient-controlled analgesia following Cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68:444-8.
87. Miaskowski C, Crews J, Ready B, et al. Anesthesia-based pain service improve the quality of postoperative pain management. *Pain* 1999; 80:23-9.
88. Wong HY, Benzon H, Raja S, et al. *Essentials of pain medicine and regional anesthesia*, New York, USA, Churchill Livingstone, 1999, p.167-70.
89. Buggy DJ, Wall C, Carton EG. Preoperative or postoperative diclofenac for laparoscopic tubal ligation. *Br J Anaesth* 1994; 73:67-70.
90. Sevarino FB, Sinatra RS, Paige D, et al. Intravenous ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia (PCA) for management of postgynecologic surgical pain. *J Clin Anesth* 1994; 6:23-7.
91. Sevarino FB, Sinatra RS, Paige D, et al. The efficacy of intramuscular ketorolac in combination with intravenous PCA morphine for postoperative pain. *J Clin Anesth* 1992; 4:285-8.
92. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. *Jt Comm Perspect* 1999; 19:412-3.
93. Maier C, Kibbel K, Mercker S, et al. Postoperative pain therapy at general nursing station. An analysis of eight years experience at an anesthesiological acute pain service. *Anaesthesist* 1994; 43:385-97.
94. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995; 83:1090-4.
95. Rawal N. Acute Pain Service in Europe – A 17-nation survey. *Reg Anesth* 1995; 20:85.
96. Wheatley RG, Samaan AK. *Br J Surg* 1995; 82:292-4.
97. Schug SA, Haridan RP, Aust NZ. *J Surg* 1993; 63:8-13.
98. Cousins MJ, Power I, Smith G. 1996 Labat Lecture: Pain-A persistent problem. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(1):6-21.