

# Probleme nesoluționate ale managementului durerii perioperatorii

A. Belii

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Intensive Care

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: [adrian\\_belai@hotmail.com](mailto:adrian_belai@hotmail.com). Manuscript received December 19, 2012; revised February 15, 2013

## Unresolved issues of perioperative pain management

The following issues were synthesized from literature following unresolved issues of postoperative pain management: 1. controversies of balanced analgesia; 2. persistent postsurgical pain; 3. opioid-induced secondary hyperalgesia; 4. quantitative sensorial testing and postoperative pain; 5. prophylactic antihyperalgesic medication; 6. possible associations between opioid analgesics for pain relief; 7. regional analgesia and cancer recurrence; 8. induced pain; 9. new organizational issues in perioperative pain management. The current state of the aforementioned issues was described and, also, their research perspectives. Although perioperative pain management seems to be a banality, it remains a topic of intense and multidisciplinary research. There are still many unknown and controversial issues that await resolution.

**Key words:** pain, perioperative, management, controversies.

## Нерешенные вопросы менеджмента периоперационной боли

В статье проведен обзор новейших данных научной литературы, где были синтезированы и представлены следующие нерешенные вопросы периоперационного обезбоживания: 1. противоречия в мультимодальной анальгезии; 2. хронические послеоперационные боли; 3. вторичная опиоидная гипералгезия; 4. количественное сенсорное тестирование и послеоперационные боли; 5. профилактическая антигиперальгетическая терапия; 6. комбинирование опиоидных анальгетиков для облегчения боли; 7. региональное обезбоживание и рецидивирование рака; 8. индуцированная боль; 9. новые организационные вопросы в периоперационном управлении болью. Представлены также перспективные направления для дальнейших исследований перечисленных нерешенных вопросов. Несмотря на то, что лечение периоперационной боли кажется банальностью, она остается объектом интенсивных, междисциплинарных исследований. Есть еще много неизвестных и спорных вопросов, которые ждут своего решения.

**Ключевые слова:** боль, периоперационная, менеджмент, противоречия.

### 1. Controversele analgeziei balansate

În pofida marilor progrese făcute în înțelegerea mecanismelor durerii, în sinteza noilor medicamente și în elaborarea noilor tehnici de analgezie și de administrare a drogurilor, durerea perioperatorie rămâne o mare provocare terapeutică. Toate studiile, inclusiv cele autohtone, au raportat o calitate mediocră a managementului durerii perioperatorii [1, 2, 3].

Conceptul de analgezie balansată sau multimodală a fost lansat acum 20 de ani în scopul ameliorării calității combaterii durerii postoperatorii prin combinarea medicamentelor cu viză analgezică (analgezice, co-analgezice și para-analgezice) cu efect sinergic. Însă, există doar câteva studii prospective randomizate calitative, care au fost în stare să demonstreze reducerea morbidității și ameliorarea rezultatelor postoperatorii datorită abordării multimodale vs. unimodale în terapia durerii. Majoritatea studiilor, însă, nu au fost în stare să demonstreze rolul analgeziei în reducerea morbidității postoperatorii, fie din cauza design-ului defectuos al cercetării, fie din cauza înregistrării unor parametri inutili din punct de vedere practic [4].

Apoi, în majoritatea absolută a studiilor, atenția a fost focalizată asupra efectelor adverse ale analgezicelor opioide (depresia respiratorie, retenția urinară, sedarea, pruritul, hiperalgezia, constipația, greața), însă nu și asupra efectelor adverse ale celorlalte grupuri de medicamente cu viză analgezică (AINS, COX2i, ketamina,  $\alpha$ 2-agoniștii, gabapentoinzii etc.). Dar, relația beneficiu/risc sau cost/eficiență a asocierilor medicamentoase cu viză analgezică este foarte

dependentă de comorbiditățile pacientului, vârsta lui și tipul de chirurgie (de ex., AINS și sângerarea după tonzilectomie, neurochirurgie sau chirurgie vasculară etc.). Totuși, cea mai mare problemă a conceptului de analgezie balansată este rezistența neargumentată a corpului medical și celui administrativ față de implementarea sau aplicarea prevederilor ghidurilor și protocoalelor deja existente [3, 5].

Ghidurile actuale nu iau în considerație specificul caracteristicilor durerii și al efectelor adverse ale medicamentelor cu viză analgezică în funcție de tipul de intervenție și comorbiditățile pacientului din cauza lipsei evidenței științifice. Actualmente, aceste aspecte se documentează intens în câteva studii prospective multicentrice internaționale (PROSPECT, POST-OP PAIN și numit „PAIN OUT-euCPSP”, la ultimul participând și Republica Moldova, [www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu) și [www.postoppain.org](http://www.postoppain.org)).

Rolul analgeziei multimodale în reducerea morbidității perioperatorii este, totuși, important, însă se revelează plener doar în cadrul programelor de reabilitare postoperatorie accelerată, fiind necesară acumularea unei evidențe științifice exacte [5].

### 2. Durerea postoperatorie persistentă

Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este cea care durează mai mult de 3 luni de zile postoperatoriu și provoacă consecințe de ordin psihologic, socio-profesional și economic (IASP, 2008). Însă, circumstanțele aplicării acestei definiții rămân controversate. În lipsa unui consens, deocamdată se acceptă toate cele 3 scenarii posibile:

- 1) durere inexistentă preoperatoriu sau apărută cu foarte puțin timp înainte (de exemplu, cezariana, by-pass-ul coronarian, chirurgia toracică), unde DPOP nu va fi cauzată de complicațiile chirurgicale tardive, ci de eventuale leziuni ale nervilor;
- 2) durere prezentă preoperatoriu, dar fără legătură cu intervenția chirurgicală (de exemplu, lombalgia, artralgia, durerea după amputație), fiind întreținută de o inflamație de origine dublă, tisulară și neurogenă;
- 3) durere existentă preoperatoriu de mai mult timp, aflată în relație cu intervenția chirurgicală (de exemplu, tumoare, hernie, adenom de prostată), dar care se va agrava postoperatoriu, fiind întreținută prin mecanisme de origine mixtă – exces de nocicepție, inflamație, neuroplasticitate.

Cu toată eterogenitatea datelor, raportate în literatura de specialitate, prevalența globală a durerii postoperatorii persistente este estimată la 30%, din care 5-10% sunt cazuri cu DPOP severă. Anual, în Republica Moldova se efectuează cca 160000 de intervenții chirurgicale, deci, DPOP prezintă o adevărată problemă medico-socială [6, 7]. În pofida importanței acestei probleme, publicații referitoare la durerea postoperatorie persistentă au început să apară abia acum o decadă [8]. De atunci, au fost publicate cca 250 de articole de diferit tip la subiectul dat, însă majoritatea studiilor au fost fie limitate strict la o intervenție anumită, fie au studiat foarte superficial problema, fie nu au luat în seamă detaliile tehnicii operatorii. Deci, nu se poate afirma că există o bază științifică solidă referitoare la durerea postoperatorie persistentă [9].

DPOP este, în esență, o durere de tip neuropat. Din păcate, tratamentele existente nu sunt eficiente: cel mult 40-60% dintre pacienți obțin doar o reducere parțială a durerii [10]. Orice durere persistentă a fost cândva acută, însă anumiți factori de risc, factori genetici și contributivi, deocamdată foarte puțin studiați, duc la eșecul calmării durerii într-un timp rezonabil după intervenția chirurgicală. Unul din contribuitorii cei mai importanți pentru DPOP se suspectează a fi leziunea nervoasă intraoperatorie [11]. Totuși, numai leziunea nervoasă intraoperatorie singură nu este suficientă pentru a determina cronicizarea durerii; mai mult, în 50% din cazuri a fost demonstrată posibilitatea persistenței durerii și în lipsa leziunii nervoase (componentei neuropate) [12]. Cu toate că au fost identificați o serie de factori de risc de origine pre-, intra- și postoperatorie pentru DPOP nu este, deocamdată, stabilit rolul și maniabilitatea lor prin tratamente profilactice. Problema dată, de asemenea, se cercetează extensiv în cadrul mai multor studii prospective, multicentrice internaționale, la care participă și Republica Moldova (Grupul *Pain Out euCPSP Moldova*, N. Belii ș. a. 2011-2014) [7, 9-12].

### 3. Hiperalgezia secundară, opioid-indusă

Conform ultimelor actualizări (din 22 mai 2012) ale definițiilor din domeniul durerii, date de Comitetul Taxonomic al Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii, hiperalgezia este o durere exagerată la stimuli dureroși normali. Prima observație că analgezicele opioide pot induce o reacție para-

doxală, de amplificare a durerii, a fost documentată în 1870 de C. Albutt. Cercetarea modernă, focalizată a fenomenului, a debutat abia la începutul anilor 2000, însă, nici până în prezent prevalența clinică a hiperalgeziei opioid-induse nu este cunoscută. Mecanismul molecular exact al fenomenului, de asemenea, nu este cunoscut, fiind prezentat extrem de diferit atât în literatura științifică medicală fundamentală, cât și în cea clinică [13, 14]. Se presupune, că hiperalgezia opioid-indusă este un fenomen neuro-biologic multifactorial, dependent de fenomenul de neuroplasticitate periferică, segmentară și centrală [14, 15].

Pe lângă sistemul opioid-ergic endogen, preponderent  $\mu$ , un rol important îl joacă sistemul excitator glutamat-ergic prin intermediul receptorilor lui, NMDA și AMPA. În general, studiile reflectă o implicare mai importantă sau mai neînsemnată a numeroase sisteme mediatore (peptidul legat de gena calcitoninei CGRP, substanța P,  $\alpha 2$ -AR, CIDN, COX, IL1, CCK, NK1, TPRV...), a sistemelor de semnalizare intracelulară (PKA, PKC) și a genelor de expresie imediată (c-FOS, c-JUN) și tardivă (trkB, BDNF, SP) [12-15].

Fenomenul de hiperalgezie opioid-indusă se manifestă și perioperatoriu, fiind descris după utilizarea intra-anestezică sau postoperatorie a tuturor analgezicelor opioide din arsenalul anestezic (remifentanil, fentanil, sufentanil, alfentanil, morfină, oxycodonă, metadonă etc.). Cu cât durata de interacțiune a opioidului cu receptorul lui este mai scurtă, cu atât intensitatea și probabilitatea instalării fenomenului este mai mare. O perfuzare de remifentanil de câteva minute poate induce fenomenul menționat.

Intervenția chirurgicală provoacă o durere de tip inflamator, care formează pericatricial o zonă de hiperalgezie primară (fiziologică, normală) și secundară, care reflectă sensitizarea la nivel medular și central. Extinderea peste o anumită limită a suprafeței de hiperalgezie secundară indică o tranziție spre o evoluție patologică a durerii acute – durerea postoperatorie persistentă. Împreună cu hiperalgezia opioid-indusă și o serie de factori de risc (deocamdată insuficient documentați), hiperalgezia secundară „garantează”, practic, în anumite circumstanțe, cronicizarea durerii postoperatorii [7, 16, 17].

### 4. Testarea senzorială cantitativă și durerea postoperatorie

Hiperalgezia postoperatorie este o realitate, care poate fi măsurată prin testare senzorială cantitativă (QST). QST constă în aplicarea unor stimuli nociceptivi standardizați, cu cuantificarea răspunsurilor la durere în condiții de laborator controlate. Însă, nu există, deocamdată, nici un consens referitor la valorile de referință normale sau patologice ale parametrilor înregistrați (variabilitate interindividuală substanțială), la aplicabilitatea datelor înregistrate în practica clinică sau în ghidarea unor măsuri profilactice sau terapeutice. În plus, durerea „naturală” poate fi diferită de cea „experimentală”. Totuși, studii recente au demonstrat potențialul și relevanța QST în multiple domenii ale managementului durerii [18]. Recent, rețeaua de cercetare a durerii neuropate din Germania (DFNS, 2010) a propus valorile de referință pentru unii

parametri senzoriali cantitativi pentru copii, adolescenți și adulți [19, 20].

Instrumentele utilizate în QST sunt: filamentele von Frey, rolele termice, termodele Peltier, camertoanele, discriminatoarele de sensibilitate, algezimetrele, periele și firele de celuloză. Cu ajutorul lor se pot aprecia pragurile de sensibilitate, de durere și de toleranță pentru diferite modalități senzoriale și descrie semiologia dereglărilor senzoriale pericatricale. În Republica Moldova, primele testări senzoriale cantitative experimentale au fost efectuate de către autor cu ajutorul unui algezimetru de construcție proprie (2005) pe voluntari sănătoși [21, 22] și, de asemenea, primele cartografieri senzoriale pericatricale postoperatorii cu filamente von Frey, perie și rolete termice pe pacienți operați în 2011-2012 [25].

Primele cercetări au demonstrat că hiperalgezia sau durerea preoperatorie expune bolnavul la o durere mai intensă, că hiperalgezia postoperatorie este predictivă atât pentru durerea acută intensă [24] cât și pentru durerea cronică post-chirurgicală [23], că anumite teste pot prognoza intensitatea durerii postoperatorii sau probabilitatea ei de cronicizare, că toleranța preoperatorie la durere este predictivă pentru intensitatea durerii postoperatorii și necesarul de analgezice opioide pentru calmarea ei [24], că durerea postoperatorie modifică percepțiile senzoriale periferice [25]. În concluzie, QST oferă un front de cercetare enorm, cu un vast potențial de valorificare a rezultatelor obținute în practica clinică cotidiană.

### 5. Tratamentele antihiperalgezice profilactice

Prin prisma capacității de influențare a hiperalgeziei secundare se conturează, actualmente, o nouă clasificare a analgezicilor:

- 1) antinociceptive-hiperalgezice (de ex.,  $\mu$ -agoniștii opioizi);
- 2) antinociceptive-antihiperalgezice (de ex., AINS, buprenorfina, corticoizii, nefopamul);
- 3) non-antinociceptive, dar antihiperalgezice (gabapentina, adenoza, ketamina).

Deoarece hiperalgezia secundară, indiferent de origine – postoperatorie, opioid-indusă, inflamatorie, poate avea consecințe negative semnificative atât imediate, cât și tardive, medicația antihiperalgezică profilactică a devenit un component obligatoriu al tuturor protocoalelor moderne de combatere a durerii perioperatorii. De aici, apar o serie de probleme, care urmează a fi soluționate într-un viitor apropiat:

- 1) care ar fi medicamentele cu efect antihiperalgezic cu potențial de utilizare perioperatorie?
- 2) care ar fi doza optimală, timpul potrivit, calea și schema rațională de administrare?
- 3) care ar putea fi impactul asupra calității managementului durerii postoperatorii acute și persistente (cronicizate), asupra recuperării postoperatorii precoce și tardive?
- 4) care ar putea fi raportul beneficiu/risc și cost/eficiență în funcție de tipul de intervenție, tehnica anestezică și comorbiditățile pacientului.

#### Ketamina

Ketamina, administrată intravenos în doze mici, reduce simțitor hiperalgezia pericatrică. Efectul este unul foarte

prelungit, deoarece persistă mai mult de 4 zile de la injectare [26] și se asociază cu o reducere a consumului postoperatoriu de morfină [27]. În meta-analiza făcută de Elia et al., se precizează că o doză medie de ketamină de 0,4 mg/kg, administrată intraoperator, reduce în medie cu 16 mg consumul de morfină, în primele 24 de ore după intervenție. Scorul durerii se reduce și el cu 25%, la 6 ore după intervenție și cu încă 20% în primele 24 de ore postoperator [28]. Administrate până la incizie pacientului anesteziat, dozele mici de ketamină nu produc efecte adverse de tip disforie, trezire întârziată, greață, vomă și nu amplifică efectul depresor al analgezicilor opioide asupra respirației. Riscul de halucinații este constatat la 1 pacient din 257 [28]. Efectul analgezic al ketaminei, manifestat începând cu perioada postoperatorie imediată, are un impact benefic asupra recuperării postoperatorii, fie că este vorba de chirurgia de ambulatoriu sau de o chirurgie mai grea, de tipul celei ortopedice. În ambele cazuri, s-a observat accelerarea recuperării funcționale și creșterea eficienței kinetoterapiei în primele 2 zile după intervenție [27, 28]. De asemenea, ketamina pare să prevină durerea cronică post-chirurgicală [29].

#### Gabapentina

Gabapentina se fixează de subunitatea  $\alpha 2\delta$  a canalului de calciu voltaj-dependent. În durerea de origine inflamatorie sau neuropată, acest tip de canale este supraexprimat pe fibra nervoasă și participă la dezvoltarea și menținerea hiperalgeziei. Blocarea lor de către gabapentină reduce cantitatea eliberată de neuromediatorii, neuropeptide și aminoacizi excitatori [30]. Numeroase studii, efectuate pe voluntari sănătoși, au raportat proprietăți antihiperalgezice și antialodinice și eficiență deosebită în prevenirea durerilor postoperatorii [31]. Pentru numeroase tipuri de intervenții (mastectomie, histerectomie pe cale abdominală, colecistectomie laparoscopică, chirurgie pe coloana vertebrală, artroscopii etc.), unele meta-analize au raportat că premedicarea cu 600-1200 mg de gabapentină *per os*, cu 2 ore înainte de intervenție, a redus consumul de morfină cu 30-60%, a diminuat semnificativ durerea spontană, iar în anumite situații, și durerea provocată [32-34]. Reieșind din comunicările mai multor studii, efectuate pe modelul chirurgiei mamare, prevenirea hiperalgeziei postoperatorii ar permite reducerea incidenței durerilor cronice postchirurgicale [35, 36].

#### Alte antihiperalgezice

Nefopamul acționează asupra canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente, prin urmare, interacționează cu mecanismele centrale de hiperalgezie. Date experimentale, obținute pe modele animale, sugerează un efect antihiperalgezic puternic [37]. Un singur studiu, efectuat pe om, a raportat că nefopamul, administrat intraoperator la pacienții anesteziați cu remifentanil, a redus necesitatea de morfină postoperatoriu și a manifestat un efect antihiperalgezic [38].

Datele experimentale pe modele animale de durere inflamatoare și neuropată sugerează un efect antihiperalgezic al tramadolului. Însă, datele obținute în context clinic la om sunt contradictorii. Cel puțin, au fost constatate: lipsa efectului antihiperalgezic după o anestezie cu remifentanil/ketamină [39], creșterea pragului nociceptiv după cezariană, prezența

efectului antihiperalgic în cazul asocierii cu diclofenac [40].

Clonidina, administrată intratecal în doze mari (300 µg), s-a dovedit a fi eficientă în reducerea hiperalgeziei pericardice după intervenții pe colon [41], cu impact pozitiv în sensul reducerii incidenței durerii cronice postchirurgicale. Însă, calea intratecală de administrare a clonidinei nu permite utilizarea ei pe larg.

Anestezicele locale, administrate peridural sau perineural, manifestă un efect antihiperalgic. Lidocaina, administrată intravenos în perioada perioperatorie, a fost utilizată în calitate de remediu antihiperalgic în baza unei ipoteze precum că l-ar avea. Până acum, doar un singur studiu, efectuat la om, a analizat efectul lidocainei, administrate intravenos, asupra hiperalgeziei postoperatorii în chirurgia ortopedică. Rezultatele au fost negative [42].

#### 6. Combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii – posibilă?

Analgezicele opioide sunt combinate cu analgezice non-opioide, para-analgezice și co-analgezice pentru a calma durerea acută sau cea cronică, realizând, astfel, conceptul de analgezie multimodală. Dar, niciun ghid sau recomandare, din trecut sau contemporană, nu propune combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii. Deosebiri farmacologice dintre agoniștii µ-opioizi sunt subtile, diferențele de potență, eficiență și tolerabilitate sunt enorme, de o variabilitate mare, impredecibilă, de la pacient la pacient. Opiozii care sunt considerați înalt selectivi față de receptorul µ, de fapt interacționează cu o mare varietate de subtipuri ale lui. Farmaco-genetica exprimării subtipurilor de receptori µ nu a fost, deocamdată, studiată [43].

În condiții clinice, pacienții prezintă o toleranță încrucișată incompletă atunci când un agonist µ-opioid este înlocuit cu un altul. Aceste constatări formulează ipoteza, precum că combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii ar produce efecte sinergice, cu mai puține rezultate adverse, ipoteză care a și fost testată în condiții clinice [44, 45].

Experimentele pe șoareci, cu metadonă, combinată cu oxicodonă, oximorfonă, fentanil, alfentanil și meperidină, au demonstrat efecte analgezice de tip aditiv; totodată, metadona combinată cu morfină, codeină sau heroină, a prezentat un efect analgezic sinergic [44]. Cercetări similare au fost efectuate și cu morfina, care a prezentat efecte analgezice aditive cu majoritatea µ-agoniștilor testați. În schimb, combinația morfină-metadonă s-a dovedit a fi puternic sinergică, însă această sinergie a fost limitată la efectul analgezic, nu și la cel de inhibiție a tranzitului intestinal [45]. Într-un studiu recent, prevalența celor mai comune efecte adverse, produse de opioizi și raportate de către pacienți, au fost: greața (46%), voma (17%), amețeala (45%), sedarea (75%) și constipația (60%) [46]. Costurile rezolvării doar a efectelor adverse gastrointestinale oscilează între 4.880 \$ și 36.152\$ *per* pacient, deaceia terapia duală cu analgezice opioide ar putea avea un beneficiu clinic considerabil [47].

În concluzie, aceste studii susțin ipoteza precum că agoniștii opioizi interacționează cu locusuri diferite ale unuia și aceluiași receptor și cu subtipuri diferite de receptor, și oferă

argumentul în favoarea combinării analgezicelor opioide pentru a le ameliora eficiența și tolerabilitatea. Aceste aspecte reprezintă un domeniu de perspectivă în cercetarea fundamentală și clinică a farmacologiei analgezicelor opioide. Rezultatele pozitive vor fi, fără îndoială, luate în considerație de către programele de reabilitare postoperatorie accelerată [43].

#### 7. Analgezia loco-regională și recurența cancerului

Tratamentul chirurgical al cancerului este cel mai indispensabil, însă, în mod paradoxal, este asociat cu un risc crescut de diseminare și de recidivă a tumorii primare. Date experimentale și clinice retrospective și foarte recente au sugerat că anestezia loco-regională ar avea un efect protectiv în chirurgia oncologică și că ar reduce riscul de metastazare [48, 49]. Intervenția chirurgicală *per se* favorizează creșterea tumorală prin 4 mecanisme [49]:

- 1) simpla manipulare mecanică a tumorii favorizează diseminarea celulelor tumorale în circulația sanguină și cea limfatică;
- 2) suprimarea secreției factorilor de anti-angiogeneză de către tumoarea primitivă favorizează neoangiogeneza, care este necesară formării metastazelor la distanță;
- 3) după orice intervenție chirurgicală, are loc eliberarea locală și sistemică a factorilor de creștere, care favorizează creșterea micrometastazelor;
- 4) starea de imunosupresie perioperatorie slăbește rezistența antitumorală prin reducerea, în special, a numărului de celule NK.

Pe lângă intervenția chirurgicală, creșterea și diseminarea tumorală este favorizată de stresul cronic, depresie, anxietate; efectele fiind modulate prin intermediul sistemului β-adrenergic: catecolaminele amplifică neovascularizarea, invazivitatea și progresia tumorală [50, 51]. Incizia chirurgicală inițiază răspunsul neuro-imuno-inflamator și hormonal; tumorile, de asemenea, se implică în generarea și întreținerea inflamației sistemice – mecanisme, care le favorizează creșterea și diseminarea [52]. Alți factori perioperatorii de origine nechirurgicală, care favorizează direct sau indirect creșterea și diseminarea tumorală, au fost menționați în diverse studii: hemotransfuzia [53], hipotermia [54], durerea [55].

Anestezicele și tehnicile de anestezie, de asemenea, influențează creșterea și metastazarea tumorală. Încă în 1977, Fried et al. [56] au demonstrat că rata de metastazare a cancerului de sân este semnificativ mai mică, dacă anestezia a fost efectuată cu halotan vs. eter. Ulterior, a fost demonstrat, că și alte anestezice favorizează metastazarea: ketamina în doze mari, izofluranul, tiopentalul, sevofluranul, protoxidul de azot [57]. Datele referitoare la morfină, fentanil, sufentanil, remifentanil sunt contradictorii. Însă, durerea este ea însăși puternic imunosupresoare, prin urmare, orice calmare a ei cu analgezice opioide este deja imuno-protectoare [58, 59]. Cu toate că nu sunt acumulate suficiente evidențe pentru stabilirea exactă a rolului fiecărui agent anestezic în progresarea tumorală, doar propofolul seamănă să fie unicul, deocamdată, medicament, care nu are efecte negative, în acest sens [60]. De asemenea, se pare că AINS, statinele, β-blocantele și heparinele cu masă



moleculară mică pot manifesta efecte protective față de progresia tumorală, însă studiile nu menționează ce influență a avut calmarea durerii *per se* [61-64].

Anestezicele locale (lidocaina, bupivacaina, ropivacaina), pe lângă blocarea canalelor voltaj-dependente de Na<sup>+</sup>, manifestă efecte antiinflamatoare și antiproliferative semnificative. Numeroase studii retrospective au demonstrat că ALR, asociată sau nu anesteziei generale, reduce riscul de recidivă a cancerului [65, 66]; studiile retrospective au fost urmate rapid de cele prospective [67, 68]. Astfel, Schlagenhauff B. et al. (2000), pe un număr de 4000 de cazuri de melanom cutanat, a demonstrat, că riscul de recidivă este semnificativ mai mare dacă anestezia a fost generală vs. locală (RR = 1,46). Exadaktylos A. et al. (2006) au raportat, că riscul de recidivă la 36 de luni a cancerului de sân a fost cu 17% mai redus la pacienții care au beneficiat de analgezie paravertebrală. În mod similar, Biki B. et al. (2008) au prezentat o reducere cu 57% a riscului de recidivă a cancerului de prostată la pacienții beneficiari de anestezie peridurală vs. generală. Există, însă, și studii contradictorii, în special provenite de la pacienții cu cancer colorectal [67, 68]. Se aduc critici de ordin metodologic studiilor efectuate anterior, nivelul lor de probă fiind redus.

#### 8. Durerea indusă

Conform ilustrului profesor francez François Boureau (2005), durerea indusă este durerea de scurtă durată, cauzată de medic sau alt personal medical prin aplicarea unui tratament în circumstanțe de survenire previzibile, și susceptibilă de a fi prevenită prin măsuri adaptate. Durerea indusă este rezultatul micilor, însă numeroaselor „agresiuni” asupra corpului, care, luate izolat, nu constituie o durere insuportabilă. Însă, acumularea cotidiană a tuturor acestor senzații neplăcute pot, dacă nu sunt luate în considerație, fi sursa unei dureri pe care pacientul nu mai este în stare să o suporte [69]. Cercetările referitoare la incidența durerii induse, efectuate asupra unei populații generale, spitalizate, sunt unice în țările Europene [70-73]. Studii nepublicate, realizate în 3 spitale pariziene (Lariboisière, La Pitié-Salpêtrière și Saint-Louis) în 2002, comunică despre faptul că 30-65% dintre pacienții spitalizați au suportat o durere legată de un oarecare gest medical în ultimele 24 de ore. Rezultatele altor chestionare franceze relatează date asemănătoare: 43-56% pentru adulți și 59% – la copii. În neonatologie, actele invazive, extrem de frecvente, sunt efectuate la 93-97% dintre nou-născuți [74]. În oncologie, dacă durerea asociată cancerului este predominantă la început, odată ce tratamentele încep, durerea indusă devine cea care predomină. În medie, în urma evaluării tuturor intervențiilor dureroase, durerea intensă și extrem de intensă a fost raportată la 57% dintre pacienți [74, 75].

Durerile induse sunt rareori luate în considerație și tratate: în mai puțin de 10-25% din cazuri în unitățile de terapie intensivă; 63% dintre pacienții adulți și 70-87% dintre nou-născuți nu au administrat niciun tratament împotriva durerii [74, 76].

În Republica Moldova, un studiu-pilot prospectiv, efectuat în ianuarie-martie 2010 la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, raportează despre prezența durerii induse la 90% dintre pacienții internați în unitatea de terapie intensivă, dintre care 67% au acuzat o durere intensă sau ex-

trem de intensă. Pacienții pot avea numeroase surse de durere indusă în același timp. Astfel, 13% dintre pacienți au acuzat 1 sursă de durere indusă, 32% – 2 surse, 19% – 3 surse, 18% – 4 surse, 11% – 5 surse, 5% – 6 surse și 2% – 7 și mai multe surse de durere indusă [77].

Au fost identificate 660 de gesturi medicale dureroase, cu o medie de realizare de 1,8 gesturi *per* pacient. În generarea lor era implicat atât personalul medical mediu (52% cazuri), cât și medicii (30% cazuri). Durerea era mult mai intensă, dacă gestul era repetat de mai multe ori [78]. Date asemănătoare a raportat și J. Nebbak (2008), menționând, totodată, că 80% dintre pacienți administrau un tratament antalgic ”de fond” [79]. De fapt, studiul lui J.-F. Payen et al. (2007) a demonstrat creșterea numărului de pacienți cu durere și intensificarea durerii după gesturi medicale dureroase, în pofida existenței unei perfuzii continue de opioizi și/sau de sedative pentru durerea de fond. În concluzie, analgezia postoperatorie programată nu are nicio influență asupra durerii induse; stimularea nociceptivă suplimentară necesită administrare anticipată de analgezice [76].

Administrarea parenterală de analgezice este, paradoxal, dureroasă. De exemplu, administrarea intravenoasă sau intramusculară de nefopam este dureroasă pentru 12-20% pacienți. Administrarea medicamentului intra-anestezic sau în perfuzie continuă pe seringă electrică postoperator ar înlătura această durere [80]. Administrarea intravenoasă de paracetamol este însoțită în 2% cazuri de durere, ceea ce este de 20 de ori mai puțin decât în cazul pro-paracetamolului [81, 82]. În general, calea intramusculară de administrare a medicamentelor este abandonată în țările dezvoltate de mai mulți ani, atât din cauza durerii induse, cât și din cauza riscului de complicații hemoragice și infecțioase la pacienții care, în majoritatea absolută a cazurilor, administrează un tratament profilactic antitrombotic postoperator.

Puncțiile venoase, venoase centrale, arteriale, perineurale sau neuraxiale trebuie efectuate după aplicarea prealabilă pe locul puncției a unei creme, care conține un amestec echimolar de prilocaină și lidocaină, numită EMLA (engl. *Eutetic Mixture of Local Anesthetic*). O aplicare de EMLA cu 60 de minute înainte de procedură asigură o profunzime de 3 mm de analgezie a pielii, iar o aplicare cu 120 de minute înainte de procedură – una de 5 mm [83].

Din păcate, durerea în condiții dinamice este foarte severă, iar AINS singure nu pot face față situației, uneori chiar în combinație cu analgezicele opioide. În schimb, plasarea unui cateter perineural, ce va asigura o analgezie loco-regională (de exemplu, 0,75% – 20 mL ropivacaină preoperatoriu) este cea mai eficientă metodă cunoscută. Administrarea perineurală continuă de ropivacaină 0,2% într-o doză de 0,15 mg/kg/oră, timp de 48-72 de ore, va crea condiții excelente pentru o reeducare funcțională precoce [84].

Sondele pot fi și ele responsabile de disconfort și durere postoperatorie. Prezența sondelor (nazo-gastrice, urinare) produce o „dependență postoperatorie”, cu o convalescență întârziată, în consecință. De exemplu, o meta-analiză care a inclus 22 de studii și 4000 de pacienți *per* total, a constatat că la 1 caz de sondă nazo-gastrică utilă erau alte 20 de cazuri,

unde prezența acesteia nu aducea niciun beneficiu, în pofida unei incidențe ușor crescute a grețurilor și vomelor la pacienții nesondați [85]. Lipsa sondei nazo-gastrice a redus semnificativ timpul de reluare a alimentării enterale și nu a fost asociată cu riscul de dehiscență anastomotică [86]. Ablația drenajelor (pleurale, pericardice, retrosternale, abdominale etc.) este dureroasă, iar administrarea de analgezice opioide sau chiar injectarea intrapleurală de anestezic local nu asigură întotdeauna o calmare eficientă a durerii. În schimb, infiltrarea cu ropivacaină 0,75% – 5 mL sau lidocaină 2% – 5 mL în jurul fiecărui dren reduce semnificativ durerea [87, 88].

### 9. Noi abordări în organizarea combaterii durerii perioperatorii

Calitatea managementului durerii este unul din cei mai importanți și relevanți parametri de performanță a asistenței medicale în general, cât și de maturitate a reformelor democratice într-un stat. Or, focalizarea atenției asupra gestiunii calității managementului durerii s-a datorat nu numai motivele umane, ci și observațiilor că o analgezie adecvată ameliorează condiția clinico-biologică și psihologică a pacienților, crește calitatea asistenței medicale și scade costurile globale de spitalizare. Se pare, totuși, că o lege a managementului durerii nu numai că este indispensabilă pentru Republica Moldova, ci și de o necesitate stringentă, având în vedere perspectiva (inevitabilă) de integrare în Uniunea Europeană a țării noastre. Drept exemplu ne poate servi Franța, care a elaborat și a adoptat, începând cu 1998, un pachet de legi, care reglementează managementul durerii, iar ulterior, în baza acestor legi, au fost realizate un Plan Național de Luptă Contra Durerii (1998-2000) și două Programe Naționale de Luptă contra Durerii (2002-2005 și 2006-2010) [89-93].

În fața necesității de a elabora un astfel de proiect, se cer să vadă lumina zilei un cadru reglementar național, un pachet de recomandări, standarde, ghiduri în domeniul managementului durerii, precum și metode de gestiune a calității. În această ordine de idei, a fost elaborat un concept original de optimizare a calității managementului durerii în spitale, numit „Spital Fără Durere”, publicat *in extenso* [94, 95]. Fiind bazat pe 10 principii de management a durerii perioperatorii, conceptul descrie modul de organizare, fluxul de date și cel de decizie, mecanismele de gestionare și estimare a proceselor derulate în cadrul evaluării și tratamentului durerii. De asemenea, conceptul „Spital Fără Durere” propune parametri de evaluare a calității și performanțelor și oferă un plan de acțiuni standardizate, în funcție de disfuncția identificată. Conceptul „Spital Fără Durere” dispune de un potențial înalt de informare și este în perfectă concordanță cu logica reabilitării perioperatorii accelerate, fiindu-i complementar și sinergic. În perspectivă, ambele concepte întruchipează ideologia și calea de modernizare a spitalelor în tendința lor de devenire și transformare în „Spitale de Înaltă Fiabilitate” (Spitale HRO).

### Concluzie

Cu toate că tratamentul durerii perioperatorii pare a fi o banalitate, domeniul rămâne a fi un subiect de cercetare intensă, multidisciplinară. Există încă numeroase aspecte necunoscute și controversate, care își așteaptă soluționarea.

### References

1. Belii A. Evaluarea calității analgeziei postoperatorii: care ne sunt performanțele? [Assessment of quality of a postoperative analgesia: what is our successes?]. *Curierul Medical*. 2008;6:77-81.
2. Belii A, Clim A, Solomatin A, Belii N. Managementul durerii într-o unitate de terapie intensivă: evaluarea practicii curente [Management of pain in an unit of intensive therapy: assessment of the current practice]. *Analele Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»*. Vol. 4. Chișinău, 2008;102-105.
3. Benhamou D, Berti M, Brodner G, et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain*. 2008;136:134-41.
4. Liu S, Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007;104:689-702.
5. White P, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112:220-225.
6. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.* 2008;101:77-86.
7. Belii N, Sandru S, Belii A. Durerea postoperatorie persistentă: mecanisme, factori de risc, strategii preventive [Persistent postoperative pain: mechanisms, risk factors, preventive strategy]. In: *Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*. Timișoara: Editura Mirton, 2011;49-65.
8. Crombie I, Davies H, Macrae W. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76:167-171.
9. Kissin I, Gelman S. Chronic postsurgical pain: still a neglected topic? *Journal of Pain Research*. 2012;5:473-489.
10. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-251.
11. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-1625.
12. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.* 2009;9:723-744.
13. Lee M, Silverman S, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-161.
14. Chu L, Angst M, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain*. 2008;24:479-496.
15. Wild D. Studies revive debate on opioid-induced hyperalgesia. *Pain Med News*. 2010;8:1-47.
16. Larcher A, Laulin J, Celerier E, et al. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience*. 1998;84:583-9.
17. Dirks J, Moiniche S, Hilsted K, et al. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002;97:1591-6.
18. Edwards R, Sarlani E, Wesselmann U, et al. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domain of clinical relevance. *Topical review. Pain*. 2005;114:315-19.
19. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, et al. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. 2010;149(1):76-98.
20. Rolke R, Baron C, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;231(3):231-243.
21. Belii A. Response patterns to a noxious stimulus – have they any impact on anaesthesia management? *Urazova a Intenzivna Medicina*. 2008;1:75-78.
22. Belii A. Tiparele de răspuns la stimulii nociceptivi – au oare vre-un impact asupra anesteziei? [Reciprocal templates on nociceptive incentives – whether they have any influence on anesthesia?]. *Materialele Primului Congres Internațional al Societății Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova*. Chișinău, 2007;144-148.
23. Belii A. La dysfonction sensorielle pericatriciale et son impact sur la chronicisation de la douleur postopératoire. *Session Franco-Moldave*

- sur la Douleur. Le III<sup>ème</sup> Congrès International de la Société Moldave d'Anesthésie et de Réanimation. Chisinau, le 6-8 septembre, 2012 (communication personnelle).
24. Buhagiar L, Cassar O, Brincat M, et al. Predictors of post-caesarian section pain and analgesic consumption. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011;27(2):185-191.
  25. Fimer I, Klein T, Magerl W, et al. Modality-specific somatosensory changes in a human surrogate model of postoperative pain. *Anesthesiology.* 2011;115(2):387-97.
  26. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997;41:1124-32.
  27. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.* 2000;90:129-35.
  28. Elia N, Tramer M. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain.* 2005;113:61-70.
  29. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92:373-80.
  30. Sils G. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:108-13.
  31. Dahl J, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004;48:1130-6.
  32. Ho K, Gan T, Habib A. Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2006;126(1-3):91-101.
  33. Hurlley R, Cohen S, Williams K, et al. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006;31:237-47.
  34. Seib R, Paul J. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can. J. Anaesth.* 2006;53:461-9.
  35. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, et al. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006;23:136-41.
  36. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, et al. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.* 2005;101:1427-32.
  37. Saghafi E, MoiniZanjani T, Sabetkasaei M, et al. Enhancement of Antinociception by Co-administrations of Nefopam, Morphine, and Nimesulide in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Korean J Pain.* 2012;25(1):7-15.
  38. Tirault M, Derrode N, Clevenot D, et al. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006;102:110-7.
  39. Yu C, Luo Y, Xiao S, et al. Comparison of the suppressive effects of tramadol and low-dose ketamine on the patients with postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2005;23:404-6.
  40. Wilder-Smith C, Hill L, Dyer R, et al. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth. Analg.* 2003;97:526-33.
  41. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth. Analg.* 2005;101:566-72.
  42. Martin F, Cherif K, Gentili M, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2008;109:118-23.
  43. Pasternak G. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Medicine.* 2012;13:S4-S11.
  44. Bolan E, Tallarida R, Pasternak G. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among  $\mu$  opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;303:557-62.
  45. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, et al. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth. Analg.* 2007;105:233-7.
  46. Gregorian R, Gasik A, Kwong W, et al. Importance of side effects in opioid treatment: A trade-off analysis with patients and physicians. *J. Pain.* 2010;11:1095-108.
  47. Iglesias F, Pace G, Robinson G, et al. Tolerability and efficacy of two synergistic ratios of oral morphine and oxycodone combinations versus morphine in patients with chronic non-cancer pain. *J. Opioid Manag.* 2012;8(2):89-98.
  48. Gottschalk A, Ford J, Regelin C, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010;113:27-34.
  49. Snyder G, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br. J. Anaesth.* 2010;105:106-15.
  50. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery.* 2003;133:547-55.
  51. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2003;17(1):S27-S36.
  52. Kundu J, Surh Y. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.* 2008;659:15-30.
  53. Heiss M, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:1859-67.
  54. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, et al. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology.* 1998;90:1133-40.
  55. Page G, Blakely W, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90:191-9.
  56. Fried I. The influence of the anaesthetic on survival rates of breast cancer patients after surgery. *Int. J. Cancer.* 1977;20:213-8.
  57. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, et al. Suppression of NK cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth. Analg.* 2003;97:1331-9.
  58. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:255-60.
  59. Afsharimani B, Cabot P, Parat M. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:225-38.
  60. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2007;29:477-86.
  61. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth. Analg.* 2010;110:1630-5.
  62. Poynter J, Gruber S, Higgins P, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2184-92.
  63. Palm D, Lang K, Niggemann B, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int. J. Cancer.* 2006;118:2744-9.
  64. Chalkiadaki G, Nikitovic D, Katonis P, et al. Low molecular weight heparin inhibits melanoma cell adhesion and migration through a PKC $\alpha$ /JNK signaling pathway inducing actin cytoskeleton changes. *Cancer Lett.* 2011;312:235-44.
  65. Bovill J. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth. Analg.* 2010;110:1524-6.
  66. Sessler D. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2008;17:269-72.
  67. Myles P, Peyton P, Silbert B, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011;342:d1491.
  68. Tsui B, Rashedi S, Schopflocher D, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010;57:107-12.
  69. Muller A, Metzger C, Schwetta M, et al. Soins infirmiers et douleur. 3<sup>ème</sup> édition. Paris: Masson;215.
  70. Salomon L, Tcherny-Lessenot S, Collin E, et al. Pain prevalence in a French teaching hospital. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002;24:586-92.
  71. Strohbuecker B, Mayer H, Evers G, et al. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J. Pain Symptom Manage.* 2005;29(5):498-506.
  72. Vallano A, Malouf J, Payrout P, et al. Prevalence of pain in adults admitted to Catalan hospitals: a cross-sectional study. *Eur. J. Pain.* 2006;10:721-31.
  73. Visentin M, Zanolin E, Trentin L, et al. Prevalence and treatment of pain in adults admitted to Italian hospitals. *Eur. J. Pain.* 2005;9:61-7.



74. Sabrine N, Sinha S. Pain in neonates. *Lancet*. 2000;355:932-3.
75. Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, et al. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000;17:211-21.
76. Payen J.-F, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106:687-95.
77. Belii A, Covrighin N, Eremia C, et al. Induced pain in intensive care unit: are there sex differences? Abstract book of 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chişinău, 2010;69-70.
78. Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M, et al. Care related pain in hospitalized patients: a cross-sectional study. *Eur. J. Pain*. 2008;12(1):3-8.
79. Nebbak J, Mathivon D, Di Palma M. Prospective evaluation of pain induced by the transport of patients in the hospital: risk factors and proposal for improvement. *Bull. Cancer*. 2008;95(5):551-5.
80. Heel R, Brogden N, Pakes G, et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1980;19:249-267.
81. Viel E, Langlade A, Osman M, et al. Le propacetamol: des données fondamentales à l'utilisation clinique. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 1999;18:332-40.
82. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2004;42:50-7.
83. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br. J. Anaesth*. 1990;64:173-7.
84. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:8-15.
85. Cheatham M, Chapman W, Key S, et al. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann. Surg*. 1995;221:469-78.
86. Basse L, Raskov H, Hjort-Jacobsen D, et al. Accelerated post-operative recovery program after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br. J. Surg*. 2002;89:446-53.
87. Puntillo K. Effects of interpleural bupivacaine on pleural chest tube removal pain: a randomized controlled trial. *Am. J. Crit. Care*. 1996;5:102-8.
88. Akowuah E, Ho E, George R, et al. Less pain with flexible fluted silicone chest drains than with conventional rigid chest tubes after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2002;124:1027-8.
89. Vassort E, Le Gall J. Douleur. Programme d'amélioration de la qualité. Mode d'emploi. Paris: Masson, 2003.
90. Lelièvre N. Soignants et prise en charge de la douleur: les règles juridiques. Paris: Masson, 2004.
91. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Le Plan de Lutte Contre la Douleur (1998-2000).
92. Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005. [www.sante.gouv.fr/html/actu/douleur/prog.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/douleur/prog.htm).
93. Ministère de la Santé et de la Solidarité. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010).
94. Belii A, Belii N. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea I [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part I]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;2:60-67.
95. Belii N, Belii A. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea II [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part II]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;4:52-61.

## Stresul oxidativ în afecțiunile cardiovasculare

I. Moraru

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology  
20, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: moraruion@mail.ru. Manuscript received November 23, 2012; revised February 04, 2013

### Oxidative stress in cardiovascular disorders

Oxidative stress is recognized as a universal feature of many diseases, including cardiovascular disorders. In this article, the main pathogenic mechanisms of oxidative stress regarding heart failure and arterial hypertension evolution are underlined. The role of free oxygen radicals in myocardial hypertrophy development as well as their importance in extracellular matrix reorganization are emphasized. Likewise, the molecular and cellular substrate of crosslink between oxidative stress and cell apoptosis and inflammation are estimated. The contribution of oxidative stress on arterial hypertension evolution is basically observed through targeting of vascular endothelium especially concerning nitric oxide depletion, inflammatory response, and compromising of vascular endothelium dependent reactivity. Thus, activation of growth and transcription factors, cytokines, caspases and matrix metalloproteinases are most important mechanisms in oxidative stress induced heart failure, while the vascular endothelium and nitric oxide synthesis impairment are basically involved in arterial hypertension evolution.

**Key words:** oxidative stress, heart failure, arterial hypertension.

### Оксидативный стресс в сердечно-сосудистой патологии

Оксидативный стресс признан универсальным механизмом многих заболеваний, включительно сердечно-сосудистых нарушений. В настоящем обзоре рассмотрены основные механизмы оксидативного стресса в развитии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Выделена роль свободных радикалов кислорода в генезе гипертрофии миокарда, а также реорганизации межклеточной матрицы. В том числе обобщён клеточный и молекулярный субстраты взаимосвязи оксидативного стресса, апоптоза и воспаления. Участие оксидативного стресса в развитии артериальной гипертензии подчёркнуто в основном соотносительно сосудистому эндотелию, выделяя значимость снижения продукции окиси азота, воспалительного процесса и нарушения эндотелий зависимой сосудистой реактивности. Активирование оксидативным стрессом факторов роста и транскрипции, цитокинов, каспаз и матричных металлопротеиназ является основным механизмом сердечной недостаточности, а нарушение сосудистого эндотелия и синтеза окиси азота вовлечено, главным образом, в развитии артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.