

UTILIZAREA UREEI ÎN OFTALMOLOGIE

K. Henter

Primul autor care a relevat efectul hipotensiv ocular al ureei este *Herte* (12) în 1914. Cu toate că și manualele de specialitate subliniază în permanență posibilitatea osmoterapiei în tratamentul glaucomului congestiv, totuși în mod surprinzător ureea nu a devenit un mijloc terapeutic. În 1927 *Fremont-Smith* și *Forbes* (6) au constatat din nou că ureea diminuează tensiunea oculară la animalele de experiență. Dar a trebuit să treacă iarăși o bună perioadă de timp pînă cînd *Javid* și *Settlage* (14) au utilizat ureea și la oameni.

Primii care au aplicat ureea în domeniul oftalmologiei sînt *Galın*, *Aizawa* și *McLean* (7). Acești autori au constatat că ureea este utilă în diferitele forme de glaucom și în operațiile de scurtare a globului ocular. În afară de ei, observații referitoare la domeniul oftalmologiei au relatat *Kloti* (17—18), *Hil*, *Whitney* și *Trotter* (13), *Davis*, *Duehr* și *Javid* (3), precum și *Tarter* și *Linn* (22).

În țara noastră, prima comunicare referitoare la uree a fost publicată de *Máthé* și *Komjászegi* (20), care au utilizat-o cu excelente succese în hipertensiunea intra-craniană.

În cele ce urmează voi face o scurtă trecere în revistă a cunoștințelor privitoare la mecanismul de acțiune și utilizarea clinică a ureei.

Această substanță, ureea este una dintre cele mai eficiente substanțe cu efect hipotensiv ocular. Ea depășește ca eficacitate toate substanțele osmoterapeutice folosite în oftalmologie, dînd rezultate de multe ori și în cazurile în care miđriaticile și acetazolamida sînt ineficace. Acțiunea ei se manifestă în toate formele glaucomului și în primul rînd în formele congestive și simple.

Galın și *Baras* (9) au utilizat cu succes ureea ca medicament hipotensiv în cursul operațiilor de scurtare a globului la dezlipirea retiniană. *Davis* și colaboratorii (3) susțin că ureea are o acțiune deosebit de favorabilă în intervențiile orbitare.

Ureea poate fi administrată pe trei căi: per os, în perfuzii și prin sondă gastrică. În injecții intravenoase nu se poate administra decît ureea pură din punct de vedere chimic, cristalină și fără amoniac. Se administrează zilnic 1 gram pe 1 kg/greutate corporală; în mod excepțional doza poate fi ridicată la 1,5 g. În perfuzii se administrează 30—60 picături pe minut. Per os doza de uree poate fi de 1,5—2,0 g pe kg de greutate corporală. Ureea se administrează și prin sonda gastrică sau pe cale nazo-gastrică, dînd 30—60 de picături pe minut.

Cu toate că ureea are unele efecte secundare neplăcute (cefalee, grețuri, vărsături), totuși, în afară de tulburările de conștiință pasagere și hemoglobinurie care apar rareori și numai în urma unei doze mari, sau după o administrare intravenoasă foarte rapidă, ea nu cauzează complicații mai serioase și leziuni organice ireversibile, ca sorbitolul și sucroza. Cel mai neplăcut efect secundar al tratamentului cu uree este cefaleea (care după *Tarter* și *Linn* (22) survine în 92% a cazurilor). Administrarea intravenoasă poate să provoace dureri de braț și în 5% din cazuri tromboza venei în care s-a făcut perfuzia.

Este dărnă de a fi menționată inițiativa lui *Hunkó* și *Gáspár Mária* (11) care au combinat ureea cu l-manitol în vederea administrării ei prin perfuzii. Acești autori susțin că manitolul potențează efectul ureei. Obstacol principal în calea administrării per os a ureei îl constituie gustul ei extrem de neplăcut. Pentru înlăturarea acestui gust, *Javid* și colab. recomandă suc de grape-fruit

răcit la gheață. *Davis și colab.* (3) administrează ureea după ce o aromatizează cu citru efervescent. *Hankó* susține (comunicare verbală) că pentru aromatare este foarte indicat extractul de porumbele combinat cu lămâie, care are un efect foarte favorabil contra gustului neplăcut.

În caz de administrări repetate este recomandabil ca perfuzia să fie înlocuită cu administrarea per os. În asemenea cazuri, *Davis și colab.* (3) dau 0,50 g uree per kg/greutate corporală în interval de 6—8 ore. Este foarte importantă menținerea echilibrului hidric. Administrarea de uree crește considerabil titrul de uree din sânge (*Galim și colab.* (10)), dar acest fapt nu are o importanță mare, atât timp cât activitatea renală este bună. Dacă echilibrul hidric nu poate fi întreținut sau dacă sodelele prezintă o creștere mare tratamentul cu uree trebuie întrerupt câteva zile și reînceput după ce echilibrul s-a normalizat spontan. Este deosebit de important să știm că ureea poate fi administrată numai bolnavilor a căror activitate renală și hepatică este ireproșabilă. La persoanele deshidratate utilizarea ureei este contraindicată.

Ureea nu este incompatibilă cu nici un alt medicament antiglancomatos de uz curent. Ea poate fi utilizată concomitent cu acetazolamida, mioticile. Novocaina retrobulbări intensifică deseori efectul hipotensiv.

Observațiile noastre se referă la 8 cazuri, dintre care 2 sînt de glaucom congestiv acut, 1 de hipertensiune oculară congestivă apărută în legătură cu o luxație de cristalini traumatică, 4 de operație de scurtare a globului în dezlipire retiniană și 1 caz de papilită.

În cele 4 cazuri de scurtare a globului efectuată pentru dezlipire retiniană am administrat ureea per os într-o cantitate de 1,5 g pe kg de greutate corporală. Administrarea am început-o în medie cu 2 ore înainte de operație. În toate cazurile a survenit o hipotonie considerabilă (8—10 milimetri Hg). Am reușit să efectuăm scurtarea globului în fiecare caz fără a fi fost nevoie să facem o drenare a lichidului subretinian sau o puncție camerulară.

Celelalte patru cazuri se prezintă după cum urmează:

1. Primul bolnav pe care am încercat efectul ureei a fost o femeie în vîrstă de 73 de ani. Ea s-a internat cu diagnosticul de glaucom congestiv acut la ochiul drept și glaucom absolut la ochiul stîng. În a zecea zi după operația de iridectomie efectuată la ochiul drept camera continuă să fie foarte mică și întrucît și tensiunea oculară era crescută am stabilit diagnosticul de glaucom malign, indicînd îndepărtarea cristalinului. Hipertensiunea pronunțată (55—65 mmHg) nu a putut fi influențată nici prin miotice și nici prin diuramid. Am indicat atunci perfuzie cu uree, administrînd pe un kg de greutate corporală 1 g uree dintr-o soluție preparată cu 1-manol 30%. Sub acțiunea perfuziei tensiunea oculară a scăzut considerabil la amîbii ochi, la cel drept fiind de 15 mmHg, iar la cel stîng de 23 mmHg. După masa și a doua zi dimineața s-a constatat o anumită creștere, fără însă a se observa valorile anterioare crescute: sub acțiunea diuramidului și a mioticelor tensiunea oculară a ajuns în câteva zile la un nivel normal.

2. Bolnavul Sz. J. în vîrstă de 64 de ani (foata de obs. nr. 757/1961) se internează în clinică cu diagnosticul de glaucom congestiv acut la amîbii ochi. Începînd din anul 1956 bolnavul prezintă simptome prodromale, dar administrîndu-i-se de cînd ori pe zi pilocarpină 2% tensiunea oculară a putut fi menținută la o valoare normală. Accesul a durat două zile fără ca bolnavul să beneficieze de vreun tratament. Tensiunea la ochiul drept este de 60 mmHg, iar la ochiul stîng de 100 mmHg. Senzația de lumină lipsește la amîbii ochi. Începem perfuzia cu uree administrînd în același timp din oră în oră pilocarpina 7%. A doua zi tensiunea ochiului drept scade la 8 mmHg. Deși se constată o diminuare a tensiunii ochiului stîng, totuși ea continuă să oscileze între valori destul de ridicate. Continuăm să administrăm uree per os în 3 doze zilnice, conținînd o cantitate de 60—70 g. În ziua a patra tensiunea oculară scade la 26 mmHg. Efectuăm la ochiul stîng iridectomia și peste câteva zile iridectomie periferică, la ochiul drept. La

ieșirea din clinica tensiunea ochiului drept este de 15 mmHg, iar aceea a ochiului stâng oscilează între 20—26 mmHg, sub efectul pilocarpinei administrate în picături de două ori pe zi. Acuitatea vizuală a ochiului drept: 5/5; a ochiului stâng 5/40 — 1,25 D și. = 5/20. Câmpul vizual al ochiului drept e normal. Câmpul vizual al ochiului stâng este îngustat temporal pînă la 60 de grade, sus pînă la 40 de grade, iar nazal și jos e complet. Ochiul drept este asimptomatic. În cristalinul stîng se observa o opacitate foarte lina în stratul cortical posterior, iar pe cristaloïda anterioară diseminare pigmentară. Fundul de ochi prezintă o excavație fiziologică.

3. Femeia M. Z. în vîrsta de 57 de ani (foaia de observație nr. 929/1961) înainte cu o săptămîna de internare și-a lovit ochiul drept cu o bucată de lemn. Imediat după lovire a observat că vederea îi slăbește, dar nu s-a prezentat la medic, deoarece nu s-a simțit rău. De două zile are dureri intense în ochiul drept și în regiunea temporală dreaptă. Acuitatea vizuală: la ochiul drept număra degete de la 3 metri, cu corecție 5/40, iar la ochiul stîng: 5/5. Corneea dreaptă este ușor edematoasă. Cristalinul e luxat în camera anterioară pe care o umple în întregime. Fundul de ochi prezintă un aspect estompat fără modificări patologice. Propunem intervenție chirurgicală. Întrucît tensiunea oculară este ridicată și nu reacționează la pilocarpina administrată uree. În ziua operației și în cea anterioară i se administrează cite 70 g uree în trei doze zilnice. Înainte de operație tensiunea oculară este mai scăzută decît cea normală (măsurată cu degetul). În cursul preparării inciziei ab externo, apare corp vitros. Efectuăm operația cu ansă Weber și o pierdere mijlocie de corp vitros, fără complicații. Includem plaga cu 3 fire situate înainte, efectuînd o sutură în semigrosime. Bolnava se află încă sub observația noastră.

1. Femeia Ci. A. în vîrsta de 46 de ani (foaia de obs. nr. 845/1961) s-a îmbolnăvit cu 3 săptămîni înainte de internare. Mai întîi a văzut pete negre, apoi pete albe. Acuitatea vizuală îi slăbește: la ochiul drept fiind de 5/50, iar la ochiul stîng de 5/5. Ochiul drept prezintă o ușoară exoftalmie; în rest nici un semn aparent patologic. Pe fundul de ochi marginea papilei este șlearsă, iar de partea nazală se observă o hemoragie mai mare cit o jumătate de macula retiniană și o hemoragie mai mică. În teritoriul fasciei papilo-maculare se constată stea maculară parțială. La examenul intern se stabilește o stare consecutivă tiroidectomiei, cu simptome de hipertiroidism ușor. La examenul ginecologic se observă climacteriu. Neurologic se constată la ochiul drept o discretă exoftalmie, sensibilitatea mărită a ramurilor I și II ale trigemenului drept, acuitatea generală a reflexelor profunde, declanșarea asimetrică a reflexelor abdominale; recomandîndu-se în același timp completarea examinărilor prin radiografie orbitară și electroencefalografie (Kiss). Examenul electroencefalografic prezintă o curbă de ritm mică neregulată fără asimetrie laterală. În derivație fronto-temporală dreaptă se observă numeroase unde teta și puține descărcări de amplitudine redusă (Szabó). La examenul oto-rino-laringologic se constată o amigdalită cronică. În timpul examinărilor, bolnava i se administrează vitamina B₁ și C în injecții, aproximativ 10 zile, fără să se observe vreo schimbare apreciazabilă. După aceea administrăm din două în două zile 20 g uree în 3 doze, pe cale orală. Soluția de uree este aromatizată cu suc de lămîie și extract de porumbele. Bolnava suportă incomparabil mai bine soluția edulcorată cu această substanță decît cu alte aromatizante. În zilele cînd nu am administrat uree am dat două tablete de duramid. Chiar după prima doză de uree bolnava spune că i s-a îmbunătățit vederea. După un tratament care a durat 10 zile, la ieșirea din clinică acuitatea vizuală la ochiul drept a fost de 5/10 și la ochiul stîng 5/5. Papila dreaptă este bine delimitată marginile ei fiind foarte ușor șterse, hemoragiile sînt resorbite și exoftalmia dispărută. Din motive familiare, bolnava cere să părăsească clinica, recomandîndu-i-se tratament cu vitamina B₁₂.

Discuții. Mecanismul de acțiune al osmoterapiei a fost elucidat de Hertel, a cărui constatare, potrivit căreia soluțiile hipertotonice diminuează tensiunea oculară iar cele hipotonice o măresc a fost unanim acceptată. Din păcate însă, deși efectul hipotensiv ocular al ureei a fost pus în evidență în urmă cu citeva

decenii, totuși acestui excelent medicament nu i s-a acordat importanța pînă în ultimul timp.

De obicei acțiunea hipotensivă oculară a soluțiilor de sare hipertonică și de glucoză utilizate în osmoterapie este pasageră și minimă. Speranțe mari a trezit experiența efectuată cu sucroză de către *Dyar* și *Matthew* (5). Utilizarea acesteia a eșuat însă, deoarece provoacă leziuni renale grave. *Bellows*, *Punteney* și *Cowen* (1) au constatat că sorbitolul este o substanță hipotensivă eficientă, însă nu peste mult s-a dovedit că acest medicament este toxic. Utilizarea sucrozei și a sorbitolului este împiedicată și de faptul că pentru obținerea unui efect sînt necesare doze mari.

Exigențelor osmoterapiei îi corespunde în cea mai mare măsură ureea, datorită faptului că are o greutate moleculară mică, un efect osmotic considerabil și o toxicitate redusă, minimă. În același sens pledează și constatarea lui *Davson* (4) potrivit căreia substanțele cu conținut bogat în azot pătrund greu prin membrana celulei. Tocmai de aceea ureea pătrunde mai greu decît creatinina, cu toate că greutatea moleculară a acesteia este de două ori mai mare decît a ureei. Ureea ajunsă în circulația sanguină mărește considerabil presiunea osmotică, iar consecința acestui fapt este diminuarea tensiunii intraoculare și cerebro-spinale.

Javid și *Anderson* (17) susțin că proprietatea diuretică a ureei nu are un rol important în micșorarea tensiunii oculare, deoarece această micșorare survine și la maimuțele nefrectomizate. Acești autori atribuie diurezei o acțiune mai degrabă în persistența efectului.

Poos (21) consideră că osmoterapia și prin urmare și efectul ureei este de origine toxică. Chiar dacă această constatare conține o parte de adevăr, totuși partea principală a efectului este de origine osmotică, așa cum au stabilit *Gallin* și colab. precum și *Hilli* (13) și colab.

Experiența noastră modestă confirmă justetea datelor din literatură, enumerate mai sus. Administrînd uree noi am obținut rezultate bune în glaucomul congestiv acut și în cazurile de glaucom secundar, apărute după luxația cristalinului. De asemenea am observat după utilizarea ureei o apreciabilă scădere a tensiunii oculare în operațiile de scurtare a globului și această substanță am folosit-o cu succes într-un caz de papilită.

Concluzii.

Ureea constituie un nou mijloc valoros în combaterea fazei acute a glaucomului congestiv. În multe cazuri această substanță are o acțiune mai eficientă și mai rapidă decît cele mai bune medicamente utilizate pînă acum.

Ca medicament hipotensiv ocular, ureea poate fi folosită cu bune rezultate în operațiile de scurtare a globului ocular efectuate în dezlipire retiniană. Într-un caz de papilită cronică am întrebuintat cu succes ureea.

Sosit la redacție: 6 decembrie 1961.

Bibliografie

1. BELLOWS J., PUNTENNEY J., COWEN J.: A.M.A. Arch. Ophth. (cit. Galin):
2. BUNGE R. P., DANFORTH R. C., SETTLAGE P. II.: A.M.A. Arch. Ophth. (1957) 57, 659;
3. DAVIS M. D., DUEHR P. A., JAVID M.: A.M.A. Arch. Ophth. (1961), 65, 526;
4. DAVSON H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluid, Boston, Little, Brown, (1956);
5. DYAR E. W., MATTHEW W. B.: A.M.A. Arch. Ophth. (1937), 18, 57 (cit. Galin);
6. FREMONT-SMITH T., FORBES H. S.: Arch. Neurol. et Psychiat. (1927) 18, 550;
7. GALIN M. A., AIZAWA F., MC LEAN J. M.: A.M.A. Arch. Ophth. (1959), 62, 347;
8. GALIN M. A., AIZAWA F., MC LEAN J. M.: Amer. J. Ophth. (1960) 50, 379;
9. GALIN M. A., BARAS I.: A.M.A. Arch. Ophth. (1961) 65, 652;
10. GALIN M. A., NANO H. D., DAVIDSON R. A.: A.M.A. Arch. Ophth. (1961) 65, 497;
11. HANKO Z., GASPARI M.: Revista Medicală (1961), 7, 177;
12. HERTEL E.: von Graefes Arch. Ophth. (1914), 88, 197;
13. HILL K., WHITNEY J. B., TROTTER R. R.:

A.M.A. Arch. Ophth (1961) 65, 197; 14. JAVID M., SETTLAGE P.: J.A.M.A. (1956), 160, 943; 15. JAVID M.: Surg. Clin. North. Am (1958) 38, 907; 16. JAVID M., ANDERSON J.: Surg. Forum (1959), 9, 686; 17. JAVID M., ANDERSON J.: Lab. et Clin. Med. (1959), 53, 484, 18. KLÖTI R.: Ophthalmologica (Basel) (1960) 140, 135; 19. KLÖTI R.: Ophthalmologica (Basel 1961), 141, 378; 20. MATHE A., KOMJATH-SZEGI S.: Revista Medicală (1961), 7, 151; 21. POOS F.: Klin. Mbl. Augenhk. (1932), 89, 145; 22. TARTER R. C., LINN J. G.: Jr. Amer. J. Ophth. (1961), 52, 323.