

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

P. 11 696

Vol. 49

2003

3



U.M.F. Târgu-Mureș



0126952537

Publicație a
Universității de Medicină și Farmacie
din Târgu Mureș
University Press

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551
Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Marius Sabău
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Prof. dr. Constantin Copotoiu
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Conf. dr. Sorin Popșor
Conf. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Béla Tókes
Prof. dr. Galafton Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACTIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef
Carmen Căldăraru
Secretar de redacție
Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Esianu
Monica Monea Pop
Loréend Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Schiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

2003, vol. 49, 3

REFERATE GENERALE

Factori de risc cardiovascular în insuficiența renală cronică
Carmen Căldăraru, G. Dogaru 128

Factorii lipidici implicați în procesul aterogenezei
Cristina Corina Radu 139

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Approach to the patient with malabsorption
Daniela E. Dobru 145

ARTICOLE ORIGINALE

Stabilirea perioadei de valabilitate a microsferelor de gelatină cu
diclofenac sodic
Adriana Ciurba, Adriana Popovici 150

Interacțiunea tramadolului cu unii blocanți ai canalelor calciului în
testul plăcii încălzite
Sorina Cucuiet, Gh. Feszt, Marioara Monea 153

Particularități histopatologice ale carcinoamelor mamare infiltrative
lobulare
R. Demian, Emöke Horváth, G. Simu 158

A karboximetilcellulóz kölcsönhatása tetraciklin- és aminoglikozid-
típusú antibiotikumokkal
Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay, Ildikó Magyari 162

Cinetica și mecanismul proceselor de electrod în funcție de
polarizabilitatea electrodului. Consecințe practice.
1. Determinări potențiometrice
Silvia Dușa, Béla Tókes, Mărioara Olariu,
Donáth-Nagy Gabriella 166

Studiul stabilității chimice a diazepamului și a nitrazepamului din
supozitoare
Hajnal Kelemen 171

Fenomenul tabagismului la studenții Facultății de Medicină Generală din Târgu-Mureș Corina Mărginean, Ramona Ureche, Mărginean V., Emilia Olar	175
Evaluarea poluării aerului cu poluanți gazoși în anul 2002 pe raza municipiului Târgu-Mureș Brîndușa Mitroi, Katalin Kerekes, Silvia Dușa	180
Nivelul de cunoștințe al tinerilor despre tuberculoză înainte și după transmiterea unui mesaj educațional Monica Sabău, Monica Dănilă, Domnica Dinoiași, Zsuzsanna Soos, V.Bacărea, Edith Fekete	185
Studii de dizolvare din comprimate retard de ibuprofen formulate cu Eudragit RS Emese Sipos, Adriana Ciurba, Erzsébet Arđai	189



Factori de risc cardiovascular în insuficiența renală cronică

Carmen Căldăraru, G. Dogaru

Boala cardiovasculară este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în insuficiența renală, cunoașterea și tratarea principalilor determinanți ai afectării cardiovasculare reprezentând o problemă de importanță majoră pentru nefrologi. Articolul descrie principalii factori de risc tradiționali și specifici uremici din insuficiența renală: hipertensiunea, anemia, microalbuminuria, hipotensiunea, dislipidemia, inflamația, tulburările metabolismului fosfo-calcic, hiperactivitatea simpatică și hiperhomocisteinemia. Deoarece progresia sau instalarea afectării cardiovasculare sunt diferite, la pacienții cu boală renală, în funcție de metoda de terapie de substituție aplicată, în finalul articolului sunt discutați principalii factori de risc cardiovascular la pacienții hemodializați, dializați peritoneal sau la care s-a efectuat transplant renal. Cuvinte cheie: factori de risc cardiovascular, insuficiența renală cronică

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality among patients with chronic renal insufficiency; the understanding and proper management of the determinants of cardiovascular disease have therefore become a major focus in nephrology. This paper describes some of traditional and uremic related risk factors in patients with chronic renal failure: hypertension, anemia, microalbuminuria, hypotension, dyslipidemia, inflammation, disturbances of calcium and phosphate homeostasis, sympathetic activity and hyperhomocysteinemia. Progression or new onset of cardiovascular disease may also depend in renal patients on the method of substitution therapy: hemodialysis, peritoneal dialysis or renal transplant and in the end of the article risk factors in these cases are discussed extensively.

Key words: cardiovascular risk factors, chronic renal failure

Conceptul de factor de risc se bazează pe premisa că expunerea la un factor individual sau de mediu crește riscul statistic de dezvoltare a unei anumite boli, iar alterarea acestor condiții scade respectivul risc. Un factor dat poate să nu se găsească în relație cauză - efect cu boala respectivă, dar poate reprezenta un marker nespecific al procesului patologic. Criteriile pentru a stabili asocierea statistică dintre boală și factorul de risc studiat includ puterea asocierii, relația doză- răspuns, relația temporală dintre expunere și apariția bolii, independența asocierii după eliminarea altor factori de risc cunoscuți, confirmarea rezultatelor la diferite grupuri populaționale, caracterul predictiv și plauzibilitatea biologică.

În ceea ce privește bolile cardiovasculare, au fost descriși peste 40 factori de risc: individuali, genetici, fiziologici sau patologici (vârstă, sex, istoric familial, diabet zaharat, obezitate), cu rol direct (fumat, contraceptive orale, abuz de alcool, cafea, grăsimi) sau indirect (tip comportamental, alimentație vegetariană, microelemente din apa consumată, etc.) în inițierea și desăvârșirea procesului aterosclerotic. În puține cazuri factorii

de risc se prezintă individual, intens exprimat (dislipidemiile familiale); de cele mai multe ori aceștia coexistă în interrelație exponențială cu unele obiceiuri negative (fumatul, alimentația nerațională, sedentarismul), factori de mediu sau situații patologice care conduc la un status proaterogen (diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli renale, disfuncții tiroidiene).

Patogeneza bolii cardiovasculare la pacienții cu afectare renală e mult mai complexă decât pentru populația generală, dată fiind concurența dintre factorii de risc tradiționali și factorii de risc adiționali tipici uremiei, de dependența acestor factori de stadiul și durata bolii renale și nu în ultimul rând de durata și tipul de terapie de substituție renală aplicată în fiecare caz în parte. "Factorii de risc "legați de uremie" sunt acei factori de risc cardiovascular a căror prevalență și severitate cresc pe măsura declinului funcției renale.

De Santo împarte factorii de risc cardiovasculari la pacienții uremici în trei categorii: 1. factori de risc clasici (tip Framingham) - vârsta, sexul masculin, hiperlipidemia, hipertensiunea, diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, inactivitatea fizică, istoricul familial de boală cardiovasculară, menopauza, statusul socio-economic, rasa, agenții infecțioși (Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, Helicobacter pylori), 2. factori de risc legați sau agravați de statusul uremic - hipertensiunea, hipotensiunea, anemia, nivelele scăzute

*Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

*Secția Clinică de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Carmen Căldăraru, Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

de HDL colesterol, hipertrigliceridemia, creșterea LDL, Lp (a), hiperparatiroidismul, prosusul Ca x P, toxinele uremice, stressul oxidativ, tulburările fibrinolizei, insulinorezistența, homocisteina, factori trombogeni, disfuncția endotelială, inflamația cronică, stressul carbonil, apneea nocturnă, 3. factori de risc legați de tratamentul dialitic – hipertensiunea, malnutriția, hipoalbuminemia, scăderea indexului de masă corporală, îndepărtarea inadecvată a apei și electroliților, hipotensiunea, modalitatea de dializă și membranele folosite, durata ședinței de dializă.¹⁸

Într-un studiu recent Longenecker atenționează asupra prevalenței mari a factorilor de risc la pacienții cu insuficiență renală terminală comparativ cu populația generală⁶⁰, iar Tonelli și colab. găsesc o frecvență a bolii cardiovasculare la pacienți cu insuficiență renală cronică de 38,5% și demonstrează că aceasta crește pe măsura degradării funcției renale.¹⁰¹

Sarnak și Levey¹⁸ găsesc la pacienții dializați o mortalitate de 120 ori mai mare decât în populația generală la grupa de vârstă 25-34 ani, de 15 ori mai mare între 55 și 64 ani și de trei ori mai mare la grupa de vârstă peste 85 ani. Supraviețuirea la 5 ani a femeilor peste 64 ani care au început dializa e mai mică decât a celor cu cancer de sân sau colon iar în cazul bărbaților de aceeași vârstă mai mică decât a celor cu cancer prostatic sau de colon.

ANEMIA

Anemia, hipertrofia ventriculară și mortalitatea ridicată au fost recunoscute ca și componente ale sindromului uremic de peste 150 ani. Deși nu există informații precise privind prevalența anemiei la pacienții cu boală renală cronică, datele existente sugerează faptul că e o complicație frecventă, depinzând de modul de definire al anemiei și afectării renale. Un studiu prospectiv multicentric canadian la pacienți cu afectare renală nedializați găsește anemia (definită ca hemoglobină sub 13 g/dl) la 25% din pacienții cu rată de filtrare glomerulară ≥ 50 ml/min și la 87% din pacienții cu rată de filtrare sub 25 ml/min⁵³. Holland și colab., într-o analiză retrospectivă la 362 pacienți nedializați găsesc o hemoglobină sub 9,5 g/dl la 4,7% din pacienții cu creatinină $\leq 3,6$ mg/dl și la 11,6% din cei cu creatinină peste 3,6 mg/dl.³⁶

Anemia poate determina boala cardiacă prin efect indirect asupra structurii cardiace, prin inducerea hipertrofiei ventriculare stângi, dar și prin ischemia miocardică cu limitarea aportului de oxigen în prezența leziunilor aterosclerotice și arteriosclerotice.⁵⁵

Deși corectarea anemiei prin administrarea de eritropoietină produce o serie de beneficii semnificative cuantificate prin îmbunătățirea parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng⁶⁷ și creșterea supraviețuirii la pacienții dializați⁶¹, există autori care consideră că administrarea eritropoietinei pentru corecția anemiei, urmată de creșterea vâscozității și rezistenței periferice, este chiar opusul a ceea ce ne-am dori în tratamentul acestor pacienți, valorile crescute ale hematocritului conferind riscul unei rate crescute a

mortalității și a trombozelor accesului vascular.^{82,91} De altfel, The United States Normal Haematocrit Trial, primul studiu important care a încercat investigarea efectele corecției complete a anemiei (menținerea unui hematocrit între 30 și 42%) prin administrarea de eritropoietină la pacienți cu boală renală terminală a fost încheiat atunci când rezultatele preliminare au determinat un risc crescut de accident coronarian acut și mortalitate la acest grup de pacienți.⁹

Probabil că modificările ventriculului stâng observate la pacienții uremici sunt mai susceptibile la prevenție decât la tratament; normalizarea hemoglobinei determină clar îmbunătățirea calității vieții și a performanțelor fizice, dar costurile unei astfel de abordări și impactul asupra prognosticului cardiovascular rămân încă întrebări la care răspunsul poate fi dat de studii clinice pe loturi mari de pacienți.^{25,69,78}

Levin A. atrage atenția asupra relației complexe dintre hemoglobină, boala cardiovasculară și supraviețuirea pacienților renali, valoarea hemoglobinei fiind dependentă de statusul nutrițional, mediatorii inflamației, posibilitatea și eficiența administrării de eritropoietină, stadiul afectării renale și durata tratamentului de substituție renală.⁵⁴

HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) reprezintă un proces de remodelare a arhitecturii inimii pentru a reduce stressul pereților, patternul hipertrofiei fiind dependent de tipul de "încărcare" la care este supus ventriculul stâng (VS). Hipertrofia ventriculară reprezintă un factor de risc major de morbiditate și mortalitate cardiovasculară la pacienții cu hipertensiune arterială secundară renală și la cei cu boală renală terminală. Riscul este atribuit atât tulburărilor umplerii diastolice sau sistolice care conduc în final la insuficiență cardiacă congestivă, modificărilor vasculare care determină scăderea fluxului sanguin coronarian, cât și activității ectopice ventriculare care crește mult riscul de moarte subită cardiacă.^{28,47}

Supraîncărcarea presională cauzată de exemplu de hipertensiune sau stenoza aortică necesită generarea unei presiuni intracavitare crescute în timpul contracției ventriculare și are ca și consecință prin gruparea unităților contractile în paralel, cu creșterea grosimii pereților ventriculului și scăderea volumului cavității. Procesul, cunoscut ca hipertrofie concetrică, duce la scăderea complianței diastolice și expune miocardul la ischemie, chiar în absența bolii coronariene. În supraîncărcarea de volum caracteristică anemiei sau fistulei arterio-venoase apare hipertrofie excentrică, caracterizată prin alungirea unităților contractile, cu creștere a volumului bătaie și creșterea volumului VS. Inițial hipertrofia ventriculară este adaptativă, apoi devine maladaptativă fiind dăunătoare datorită morții miocitelor (ca urmare a supraîncărcării continue a VS), scăderii densității capilarelor, creșterii fibrozei miocardice, disfuncției diastolice și anomaliilor de conducere a VS.^{19,58,63,73}

Dilatația progresivă a ventriculului stâng, ce devine cu timpul mai puțin reversibilă, pare să fie patternul morfopatologic cel mai caracteristic la pacientul dializat.

Deoarece hipertrofia ventriculară este un predictor independent al mortalității la dializați (risc relativ de mortalitate generală de 2.9 și de mortalitate cardiovasculară de 2.7)⁹⁴, la ora actuală se consideră extrem de importantă definirea și corectarea oricărui factor de risc reversibil implicat în etiologia hipertrofiei ventriculare, cât mai precoce în evoluția bolii renale cronice. În acest sens au fost studiate anemia, hipertensiunea arterială, câștigul ponderal interdialitic, stenoza aortică, dislipidemia, markerii inflamației și malnutriției^{74,103,109,116}, numărul mare al posibilităților determinanți ai modificărilor VS și interrelațiile complexe dintre aceștia fac ca această analiză să fie extrem de dificilă, neputându-se stabili care e atitudinea terapeutică care trebuie abordată pentru scăderea riscului cardiovascular.

Deși corectarea anemiei sau a hipertensiunii pare să determine regresia parțială a HVS cu reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare indicând necesitatea unui tratament adecvat^{23,67}, specialiștii sunt în unanimitate de acord că e mai eficientă atitudinea de a preveni leziunile cardiace severe decât încercarea de a le corecta odată ce au apărut.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială sistemică (HTA) este mult mai frecventă la bolnavii cu IRC comparativ cu populația generală, la peste 80% din pacienți HTA fiind prezentă înaintea începerii dializei. Ea reprezintă o cauză majoră de cardiomiopatie în insuficiența renală în stadii terminale¹⁰, unele studii demonstrând că după eliminarea unor factori de risc ca vârsta, diabetul zaharat, boala ischemică, nivelele scăzute ale hemoglobinei și ale albuminei serice, fiecare creștere a TA medii cu 10 mmHg este asociată cu prezența HVS concentrice și cu dezvoltarea "de novo" a insuficienței cardiace (IC) și a bolii ischemice.²⁷

Rolul hipertensiunii în prognosticul pacienților hemodializați nu este la fel de clar ca pentru restul populației. Interrelația hipertensiune-mortalitate este inconstantă; studii observaționale recente au arătat lipsa asocierii sau o asociere inversă între HTA și mortalitate, fapt explicat parțial ca și cauzalitate inversă și relatat prin sintagma "factor de risc generând o afecțiune" care se transformă în "status de boală modificând factorul de risc inițial".⁶⁹ Alți autori demonstrează că la hemodializați hipertensiunea sistolică este un predictor al mortalității cardiovasculare, dar presiunea pulsului este un predictor independent al mortalității generale.¹⁰²

Aparenta absență a corelației dintre valorile tensionale și decesul de cauză cardiovasculară poate fi explicată de modul de alegere al end-point-ului fiecărui studiu, de relația bimodală dintre parametrii studiați, de numărul de pacienți și durata de timp luată în considerare, dar și de doza de dializă aplicată fiecărui pacient.³⁷

În plus, la pacientul dializat definirea și aprecierea hipertensiunii sunt mai dificile deoarece măsurătorile predialitice depind de gradul expansiunii volumice, iar cele postdializă sunt influențate de viteza scăderii volumului circulant și răspunsul sistemului nervos simpatic în aceste condiții; mai mult, trebuie să ținem cont și de creșterea paradoxală nocturnă a tensiunii arteriale (probabil datorată hipoxemiei nocturne). Literatura oferă date contradictorii asupra componentei tensionale care trebuie tratată: hipertensiunea predialitică, postdialitică sau ambele, la pacienții dializați neexistând criterii universal acceptate de diagnostic a hipertensiunii.^{15,21} Agarwal și colab., într-un studiu care își propune compararea a două tipuri de măsurători (monitorizării ambulatorie /24 ore și măsurarea clasică pre și postdializă a valorilor tensionale) în evaluarea hipertensiunii la dializați demonstrează că măsurătorile clasice au sensibilitate și specificitate diagnostică de peste 80% în cazul unor valori predializă de 150/85 mmHg respectiv 160/90 mmHg.³

Prevalența HTA variază în funcție de gradul și cauza IR și în funcție de tipul de tratament aplicat (hemodializă sau dializă peritoneală). Dacă la inițierea dializei cca. 80% din pacienți sunt hipertensivi, prevalența la un an de la începerea programului de dializă scade la 25-30% în cazul HD și la 40% în cazul dializei peritoneale, prin reducerea supraîncărcării de volum și asigurarea unui control mai bun al volemiei.^{51,62}

CALCIFICĂRILE CARDIOVASCULARE ȘI TULBURĂRILE METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC

Calcificarea vasculară e frecventă la pacienții cu insuficiență renală terminală, în special la cei dializați. Scleroza mediei (Monckeberg) e una din leziunile caracteristice bolii arteriale uremice, cu consecințe dezastruoase asupra perfuziei tisulare. Deși mecanismul patogenic nu e pe deplin cunoscut, scleroza mediei poate fi datorată atât unor procese degenerative ducând la apoptoză și necroza celulelor musculare netede ale mediei, cât și unui proces de osteogenează ducând la formarea de structuri asemănătoare celor osoase, factorul etiologic cel mai sigur implicat fiind hiperfosfatemia.⁹³

Calcificarea vasculară a fost privită mult timp ca un proces de depozitare pasivă a cristalelor de fosfat de calciu, însă dovezi recente sugerează că ea ar reprezenta un proces activ în care celelele vasculare dovedesc o funcție osteoblastică.^{10,90} Calcificările din jurul leziunilor aterosclerotice cresc fragilitatea plăcilor, făcând cea parte a vasului mai vulnerabilă la stressul de forfecare, precipitând ruptura acută a plăcii și tromboza.

Natura confluentă a leziunilor calcificante mediale influențează morbiditatea și mortalitatea diferit, prin creșterea rigidității peretelui și reducerea complianței vasculare, având ca și consecințe hemodinamice creșterea tensiunii arteriale sistolice, asociată scăderii valorii diastolice, determinând o presiune a pulsului crescută, o viteză mai mare a undei pulsului și o postsarcină crescută.^{17,33} Blacher și colab. demonstrează,

la dializați, că prezența calcificărilor arteriale constituie un factor de risc independent cu capacitate predictivă mare asupra mortalității cardiovasculare¹¹, iar Ventura și colab. găsesc o frecvență a calcificărilor valvei aortice de 78%, cu prevalență mai mare la vârstnici și la pacienți dializați perioadă mai îndelungată și stabilesc contribuția separată a calcificărilor valvei aortice la apariția HVS.¹⁰⁹

Studii recente verifică ipoteza implicării concentrațiilor serice a calciului, fosforului și fosfatazei alcaline în creșterea riscului apariției calcificărilor vasculare și valvulare în insuficiența renală. Raggi și colab. demonstrează că o creștere a calcemiei cu 1 mg/dl este echivalentă în ce privește calcificarea vasculară cu 63,5 luni de dializă, iar o creștere cu 1 mg/dl a fosforului seric determină o creștere a calcificării echivalentă cu cea generată de 28,8 luni de dializă.¹⁰ Din contră, alți autori nu găsesc corelații între gradul calcificărilor coronariene și nivelele calciului, fosforului sau PTH seric.³¹ Inconstanța asocierilor statistice dintre concentrațiile ionilor divalenți și calcificarea vasculară este pusă în general pe seama criteriilor de alegere a loturilor, a numărului în general mic de pacienți și caracterului observațional al studiilor.

Recent s-a sugerat că prezența calcificărilor vasculare la pacienții cu boală renală terminală este, cel puțin în parte, un fenomen iatrogen, datorat administrării chelatorilor de fosfați conținând calciu, analogilor de vitamină D și anticoagulanților^{17,22}; rezultatele studiilor sunt însă contradictorii.

Joki și colab. demonstrează, prin practicarea de coronarografii la pacienți predializați, o prevalență de 62,5% a bolii coronariene, iar din punct de vedere biochimic, prezența la acești pacienți a unui produs Ca x P crescut sugerând că în perioada predialitică tulburările Ca-P sunt importante în stabilirea riscului de ateroscleroză coronariană.⁴²

INFLAMAȚIA

Un număr mare de studii au dovedit că uremia cronică este asociată cu un sindrom imuno-inflamator multifactorial, care apare precoce în cursul bolii renale, se accentuează pe măsura progresiei uremiei și atinge un maxim în timpul terapiei de substituție prin dializă.

Statusul inflamator cronic depinde de doi factori: o funcție deficitară a sistemului imun și o stimulare continuă, nespecifică a acestuia în contextul efectuării dializei. Pacienții uremici prezintă un sistem imun cu multe particularități (extrem de activ în ce privește "materialele străine" utilizate în circuitul extracorporeal, dar insuficient atunci când un răspuns imun normal este necesar), mult asemănător cu cel al pacienților cu boli autoimune; în plus, toxinele uremice inhibă complet o serie de funcții ale granulocitelor și monocitelor.

Proteina C reactivă (PCR). Proteina de fază acută al cărei rol fiziologic nu este încă total definit, proteina C reactivă e un component important al răspunsului inflamator și un marker important al bolii cardiovasculare atât în populația generală cât și la pacienții cu insuficiență renală.^{75,96}

Rolul PCR în geneza bolii cardiovasculare la pacientul dializat este controversat, proteina C reactivă fiind considerată mai degrabă un epifenomen decât un mecanism patogenetic. Există multiple dovezi care, sugerând implicarea directă a PCR în aterotromboză, extind rolul anterior acceptat al acesteia de simplu marker inflamator. PCR e prezentă în peretele arterial⁹⁰ unde induce expresia moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale: E-selectină, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) și servește ca și chemoatractant pentru monocite. PCR opsonizează LDL și facilitează intrarea LDL în macrofage, are rol în disfuncția endotelială și progresia aterosclerozei și facilitează trombogeneză prin stimularea biosintezei factorilor tisulari de către macrofage.

Concentrațiile crescute de PCR constituie un predictor independent al riscului și mortalității cardiovasculare în insuficiența renală, atât la pacienții fără terapie de substituție, cât și la cei la care a fost instituită terapia prin hemodializă sau dializă peritoneală.^{39,79,117} La pacienții dializați, nivelele PCR sunt influențate de tipul membranei de dializă (hemodializa cu policarbonat sau cuprofan crește nivelele de PCR față de dializa cu poliamidă); accesul vascular este și el incriminat în producerea cronică de PCR.⁴⁹

Ideea că în puzzle-ul reprezentat de uremie și tratamentul de substituție renală proteina C reactivă prezintă un rol central între factorii de risc cardiovascular tradiționali, cei legați de uremie și boala vasculară aterosclerotică este din ce în ce mai larg acceptată, viitoarele studii urmând să determine cauzele care stau la baza inflamației și semnificație infecțiilor cronice care determină creșterea nivelelor de proteină C reactivă, sinergismul dintre PCR și ceilalți factori de risc în inițierea aterosclerozei și măsurile de prevenție îndreptate împotriva creșterilor proteinei C sau inhibarea caracterului său inflamator.⁷

Citokinele. În plasma pacienților uremici sunt prezente concentrații înalte de citokine, multe din acestea fiind asociate cu mortalitatea ridicată cardiovasculară, în special la pacienții dializați. Nu s-a răspuns încă la întrebarea dacă citokinele reprezintă cauza sau doar markerii afectării cardiovasculare. Producerea de citokine în timpul dializei este determinată de: contactul direct al mononuclearelor din sângele periferic cu membrana de dializă, activarea complementului în timpul circulației extracorporeale, retrotransportul materialelor rezultate din degradarea bacteriană în compartimentul sanguin.⁶

Citokinele inflamatoare (TNF- α , IL-1 β) pot juca un rol important în patogeneza insuficienței cardiace. Nivelele circulante de TNF- α și IL-6 sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă. TNF- α induce în plus o reducere acută a contractilității cardiace mediată de NO. Citokinele inflamatoare, împreună cu NO, catecolaminele și angiotensina pot iniția moartea miocitelor. Aceasta, în prezența unui ventricul stâng hipertrofiat și a unei supraîncărcări continue de

presiune și volum, pot avea rezultate catastrofale, cu dilatația VS și eventuală disfuncție sistolică.^{74,77}

Stressul oxidativ. Stresul oxidativ acționează prin inducerea peroxidării membranelor și lipidelor circulante, modificând proteinele și acizii nucleici și interacționând cu citokinele și NO.

Pacienții cu insuficiență renală, în parte datorită anomaliilor metabolice asociate uremiei, în parte datorită hemodializei, prezintă o tulburare a echilibrului oxidativ caracterizată prin reducerea activității de eliminare a radicalilor de oxigen și prin creșterea producției de specii reactive de oxigen. Stresul oxidativ crescut apare în cursul insuficienței renale, încă înainte de începerea dializei și nu este redus de începerea terapiei de substituție. Mai mult, s-a demonstrat că statusul inflamator și durata tratamentului prin dializă sunt cei mai importanți factori determinanți ai stressului oxidativ la pacienții dializați.^{44,71} Witko-Sarsat și colab., într-un studiu pe pacienți în stadii inițiale de insuficiență renală, au găsit nivele crescute de produși de oxidare avansată a proteinelor (advanced oxidation protein products – AOPP), IL-1 și proteină C reactivă, concluzia fiind că uremia în sine poate fi o condiție pro-inflamatorie, agravată de începerea dializei.¹¹⁴

Stressul carbonilic. În condițiile stressului oxidativ cronic generat la pacienții uremici de tratamentul prin dializă, proteinele sunt modificate de speciile reactive de oxigen cu formarea aminoacizilor oxidați. Proteinele sunt modificate și indirect de compuși carbonil reactivi formați prin autooxidarea carbohidraților și lipidelor, ducând la formarea de produși finali de lipooxidare avansată⁶. Formarea compușilor carbonilici este deci posibilă atât prin mecanisme oxidative (malondialdehidă) cât și prin mecanisme nonoxidative (3 deoxiglucozonul, metilglioxalul).¹¹⁰ Patogeneza stressului carbonilic în uremie nu e încă pe deplin clarificată (putând fi luate în considerare două ipoteze: formarea în exces sau un deficit în înlăturarea produșilor formați) și se presupune că bioincompatibilitatea din timpul dializei este unul din factorii determinanți majori.

La pacienții supuși dializei peritoneale, alterările membranei (fibroză interstițială, dispariția celulelor mezoteliale, îngroșarea pereților vasculari, vasodilatație, angiogeneză) determină modificări ale permeabilității care, împreună cu conținutul crescut în glucide al dializatului care favorizează generarea de compuși carbonil în exces, sunt implicate în eliberarea factorului de creștere vascular endotelial (vascular endothelial growth factor) cu rol în angiogeneză, creșterea permeabilității vasculare și producerea de NO.⁷⁰ Compușii rezultați pot avea un rol patogenetic direct sau indirect în apariția aterosclerozei, induc secreția citokinelor inflamatorii de către macrofage, stimularea chemotaxisului monocitar, stimularea resorbției osoase indusă de osteoclaste, stimularea factorului de creștere plachetar, stimularea agregării plachetare, proliferarea celulelor musculare netede vasculare.^{67,120}

Oxidul nitric. În insuficiența renală se acumulează compuși capabili să inhibe activitatea speciilor oxidului nitric și producerea de NO.⁶⁴ Unele studii au sugerat că

nivelul ADMA din plasma uremicilor este insuficient pentru afectarea semnificativă a producerii NO la pacienții cu insuficiență renală. Oricum, un nivel scăzut al L-argininei împreună cu un raport scăzut L-arginină/inhibitori NO pot contribui la limitarea activității speciilor de NO în insuficiența renală. Acumularea variațiilor inhibitori ai speciilor NO poate contribui la hipertensiune, diateza aterogenă, tulburările răspunsului imun.

Fibrinogenul. Numeroase studii demonstrează că nivelele crescute de fibrinogen reprezintă un factor de risc independent pentru boala cardiovasculară. La pacienții cu afecțiuni renale, concentrații crescute ale fibrinogenului sunt raportate în sindromul nefrotic și la pacienții dializați. În ambele cazuri se pare că inflamația cronică e implicată în patogeneză.³² Inflamația are rol important și în formarea trombului. Eliberarea de citokine de către celulele inflamatoare poate induce: 1. activare endotelială cu modificarea proprietăților fiziologice ale endoteliului, activitate pro-coagulantă și vasoconstricție, 2. hiperactivitatea celulelor musculare la stimuli vasoconstrictori, 3. creșterea eliberării de metaloproteinaze care induc fisurarea și expunerea componentelor trombogene ale nucleului lipidic. Rezultatul final e reprezentat de o tendință crescută de instabilitate a plăcii și formare de trombi.⁸⁷

MICROALBUMINURIA

Microalbuminuria (MAL), în plus față de rolul de factor de risc în progresia bolii la pacienți cu suferință renală, e percepută azi și ca factor de risc independent pentru boala cardiovasculară și mortalitate prematură, în special la pacienții diabetici.⁶⁶

Riscul cardiovascular la pacienții cu microalbuminurie este crescut de asocierea cu: insulinorezistența, obezitatea centrală, nivelele scăzute de HDL-colesterol, hipertrigliceridemia, hipertensiune sistolică, profilul non-dipper la hipertensivi, sensibilitatea încărcare cu Na, disfuncția endotelială, hipercoagulabilitatea, tulburările fibrinolizei, disfuncția renală, anomaliile de hemostază, disfuncția autonomă, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, prezența markerilor inflamatori.¹¹¹

O serie de autori au sugerat că microalbuminuria e un marker al disfuncției endoteliale, prin legătura cu creșterea concentrațiilor altor factor acceptați ca markeri ai disfuncției endoteliale: trombomodulina, factorul von Willebrand, factorul VII, fibrinogenul.^{26,35}

S-a sugerat că microalbuminuria reprezintă expresia renală a unei tulburări sistemice caracterizate prin creșterea permeabilității endoteliale, astfel încercându-se explicarea legăturii dintre excreția urinară de proteine și riscul crescut de boală cardiovasculară.⁶⁵

HIPERACTIVITATEA SIMPATICA

Studiile clinice sugerează că hiperactivitatea simpatică este un eveniment precoce în fiziopatologia insuficienței renale cronice și că leziunile renale de diferite etiologii activează sistemul nervos simpatic

prin aferențe senzoriale ale nervilor renali. Hiperactivitatea rezultantă la nivelul joncțiunii neuroefectoare a organelor periferice are consecințe cardiovasculare importante. Descărcarea în exces de neurotransmițători simpatici agravează hipertensiunea și duce la hipertrofie cardiacă. Ambele evenimente pot explica, cel puțin în parte, mortalitatea cardiovasculară crescută a pacienților cu insuficiență renală cronică.^{12,16}

Multe studii clinice evaluează valoarea prognostică a variabilității frecvenței cardiace ca marker al disfuncției autonome, în special la pacienții dializați. Hayano și colab. găsesc o asociere importantă între scăderea variabilității ritmului cardiac și un risc crescut de mortalitate și încearcă să explice această asociere prin două mecanisme: 1. reducerea variabilității reflectă în general un tonus vagal diminuat sau o activitate simpatică exagerată, ambele implicate în patogeniza tahicardiilor ventriculare și a morții subite cardiace; 2. reducerea variabilității poate reflecta o condiție clinică precară care nu poate fi detectată de variabilele examinate (diminuarea activității psihice și fizice cu alterări ale ciclului somn - veghe și modificări posturale reduse), ateroscleroza și rigiditatea vasculară putând reduce și ele variabilitatea ritmului cardiac prin disfuncția baroreflexă.¹⁴

Rubinger și colab. demonstrează dispariția modificărilor variabilității frecvenței cardiace după normalizarea funcției renale la pacienții transplantați, chiar și în cazul în care aceștia efectuaseră tratament îndelungat prin hemodializă sau dializă peritoneală, sugerând că modificările funcției autonome din insuficiența renală sunt parte dintr-un spectru larg de anomalii funcționale determinate de acumularea toxinelor uremice.¹⁴

HOMOCISTEINA

Homocisteina este implicată în producerea de leziuni ale celulelor endoteliale, crește proliferarea celulelor musculare netede, crește agregarea plachetară, activează factorii coagulării V, X, XII, determină scăderea activării proteinei C și trombomodulinei și induce scăderea legării activatorului tisular al plasminogenului de receptorul său endotelial, anexina II, determinând astfel un status protrombotic.¹⁹

Un număr mare de studii sugerează asocierea dintre riscul cardiovascular și creșterea nivelului homocisteinei plasmatic, independent de factorii de risc cardiovasculari clasici. Eikelboom și colab., într-o metaanaliză a studiilor publicate până în 1999, consideră că deși corelația e puternică și biologic plauzibilă, existența unei asocieri epidemiologice între hiperhomocisteinemie și riscul cardiovascular nu dovedește existența unei relații cauzale.²⁴ Alți autori sugerează că hiperhomocisteinemia ca fenomen izolat conferă un risc cardiovascular minor, dar devine un predictor important al prognosticului la pacienții cu boli asociate.¹⁰⁴

Wrona și colab. găsesc o relație inversă între homocisteina totală și riscul cardiovascular la pacienți

dializați și, insistând asupra implicării componentei nutriționale în determinarea atât a valorii homocisteinei cât și a bolii cardiovasculare, emit ipoteza necesității luării în considerare a altor markeri ai modificării metabolismului homocisteinei deoarece există posibilitatea ca nivelele homocisteinei totale obținute după apariția insuficienței renale terminale să nu reprezinte cu acuratețe durata expunerii la nivele crescute de homocisteină.¹¹⁵

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

Tulburările metabolismului lipidic se găsesc într-o relație complexă cu boala renală deoarece, pe de o parte, afectarea renală poate determina serioase modificări ale lipidelor plasmatic (în special în cazul sindromului nefrotic), iar pe de altă parte dislipidemia nu este numai un factor de risc cardiovascular, dar și un factor de accelerare a progresiunii disfuncției glomerulare sau de agravare a insuficienței renale.¹⁴⁹ Modificările lipidelor plasmatic sunt dependente nu numai de tipul afectării renale, dar și de tratamentul aplicat.³²

În insuficiența renală, hiperlipidemia este o caracteristică a stadiilor tardive, ea persistând și după inițierea tratamentului de substituție, indiferent de tipul acestuia: dializă peritoneală, hemodializă sau transplant renal. Supraîncărcarea cu lipoproteine este de fapt o creștere aproape „electivă” a VLDL, rezultând un fenotip tip IV, cu creșteri exclusive și moderate ale TG (sub 500 mg/dl), colesterolemie de obicei normală sau ușor crescută și creșterea electroforetică a pre-beta LP. Concentrația LDL e de obicei normală, iar HDL sunt de obicei scăzute.

Anomaliile cele mai importante în contextul inițierii și progresiei aterogenezei în insuficiența renală sunt: 1. creșterea trigliceridelor, IDL; VLDL bogate în colesterol și apo(B), și 2. scăderea colesterolului HDL (în special HDL2), scăderea raportului apoAI/apoCIII și a raportului apo CII/apo CIII. În plus, se constată tulburări profunde referitoare la dinamica transportului colesterolului în ser din HDL în VLDL și LDL și inhibarea transportului invers al colesterolului de la celulele periferice în circulație.³⁹

Se consideră că prezența particulelor mici LDL este o caracteristică a dislipidemiei uremice și reprezintă un factor de risc cardiovascular important. Această modificare nu este corectată de dializă și persistă după transplantul renal.¹¹

Lipoproteinele pot acționa ca mediatori pro-inflamatori: în anumite concentrații lipoproteinele bogate în colesterol (LDL) și cele bogate în trigliceride (VLDL, IDL) cresc secreția citokinelor inflamatorii.

Dacă la indivizii sănătoși se consideră că valorile Lp(a) sunt controlate de genele apo(A) localizate pe cromozomul 6, modificările observate la pacienții renali cu creșteri semnificative la dializați și scăderi ulterioare transplantului dovedesc natura nongenetică a creșterilor Lp(A) în insuficiența renală sugerând o implicare a rinichiului în metabolismul acesteia.¹⁶

HIPOTENSIUNEA

Hipotensiunea apare la 10-30% din pacienții dializați. Cauzele sunt multiple: boala coronariană, disfuncția sistolică și diastolică, anemia, malnutriția, disfuncția autonomă, dializa prin hipovolemie (rata de eliminare a fluidelor, rata umplerii vasculare, modificările osmolalității și modificările balanței sodiului), modificări acute ale tonusului vascular (acetat, modificări termice, biocompatibilitatea materialelor folosite, compoziția dializatului, NO), relaxarea bruscă a venelor splanhnice având ca urmare reducerea umplerii cardiace.^{16,18,43} Se consideră că hipotensiunea predializă este un marker ce indică o mortalitate crescută, dar probabil că valorile tensionale mici predializă au semnificația preexistenței unei boli cardiace la pacienții cu insuficiență renală cronică. S-a constatat că pacienții cu episoade hipotensive frecvente în timpul dializei au o prevalență mai mare a altor afecțiuni asociate unui prognostic rezervat: diabet, hipertrofie ventriculară stângă.¹⁶

La rândul lor, episoadele frecvente de hipotensiune pot accelera declinul funcției renale; s-a constatat că funcția renală reziduală scade mai rapid la pacienții hemodializați comparativ cu cei tratați prin dializă peritoneală, această diferență putând fi explicată într-o oarecare măsură de frecvența crescută a episoadelor hipotensive la hemodializați.

APNEEA NOCTURNĂ

Mecanismul prin care apneea nocturnă cauzează hipertensiune este încă incomplet precizat. Se presupune că episoadele apneice frecvente determină hipoxie, hipercapnie, creșteri frecvente ale activității simpatică și consecutiv creșterea valorilor presionale sistemice și pulmonare; expunerea cronică a vaselor sanguine la activitatea simpatică crescută și hipertensiune poate cauza modificări vasculare care duc la hipertensiune persistentă. Alte modificări posibil determinate de tulburările de somn sunt reprezentate de reducerea sensibilității baroreceptorilor (probabil cauzată de efectul hipoxiei asupra baroreceptorilor), creșterea producției de endoteline, un raport crescut prostaglandine vasoconstrictoare / prostaglandine vasodilatatoare, reducerea factorului de relaxare derivat din endotelu, policitemia, creșterea presiunii intracraniene, leziunile renale.⁹⁶

Pacienții cu apnee nocturnă prezintă hipertensiune în 50% din cazuri și o frecvență crescută a infarctului miocardic și un răspuns exagerat la hipoxie. La pacienții uremici cu hipoxemie nocturnă, Zoccali și colab. găsesc frecvent profilul de non-dipper, hipertrofie concentrică și remodelare miocardică (evidențiată de raportul grosimea peretelui posterior/diametrul end-diastolic al ventriculului stâng) independente de valorile tensiunii arteriale și dovezi clare ale prezenței disfuncției autonome.^{119,121}

MARKERI AI COAGULĂRII ȘI FIBRINOLIZEI, FACTORI PLACHETARI

Alterarea activității plachetare la uremici stă la baza tulburărilor hemostatice și a aterosclerozei, fără a

fi cunoscut pe deplin mecanismul de producere a modificărilor plachetare, fiind implicate acțiunea inhibitorie a unor toxine (acidul guanidinosuccinic, fenolul, metilguanidina), hiperfosfatemia, descărcările anormale de acid arahidonic, tulburările metabolismului prostaglandinelor, descărcarea scăzută de serotonină.^{48,64,113}

Creșterea factorului VIII, modificările activității fibrinolitice, deficitul de antitrombină III și scăderea proteinei S libere au fost raportate la această categorie de pacienți.¹⁰⁸

Există dovezi care susțin o asociere independentă a factorului von Willebrand cu mortalitatea cardiovasculară, deși mecanismul acestei asocieri nu e încă bine precizat.²⁹ S-a sugerat că factorul von Willebrand e un marker al disfuncției endoteliale generalizate^{13,65} sau că joacă rol important nu numai în adeziunea plachetară și agregare, dar și în coagulare, deci crește riscul tromboogenezei.⁷² Jager și colab. demonstrează că atât factorul von Willebrand cât și proteina C reactivă au rol predictiv pentru mortalitatea cardiovasculară, dar primul este un factor de risc pentru aterotromboză, iar cel din urmă pentru ateroscleroză.⁴⁰

RISCU CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

Dializa contribuie, prin modificări hemodinamice, la apariția ischemiei miocardice în timpul ședințelor de terapie. Sunt implicate creșterea frecvenței cardiace și scăderea timpului de umplere coronariană, ducând la reducerea fluxului sanguin coronarian și la un aport scăzut de oxigen la nivel tisular ca urmare a unei creșteri, pH mediate, a afinității oxigenului pentru hemoglobină (efect Bohr).¹²²

Dacă ne gândim la prezența în paralel a anemiei și hipertrofiei ventriculare stângi, hemodializa poate reduce simultan aportul de oxigen într-un moment când creșterea frecvenței cardiace determină un necesar mai crescut. Această diferență dintre necesitatea și aportul de oxigen explică apariția episoadelor de ischemie din timpul dializei, atât a celor aparente clinic cât și a ischemiei silențioase.⁴³ Și alți factori contribuie la ischemia miocardică. Natura membranei de dializă are un impact semnificativ în apariția episoadelor coronariene acute. Utilizarea unor concentrații mici de calciu dializat scade contractilitatea cardiacă și poate predispuce la episoade de hipotensiune cu risc de ischemie și apariția de aritmii.^{105,106}

Natura intermitentă a dializei a fost asociată cu un risc crescut de moarte cardiacă, probabil ca rezultat al supraîncărcării de volum ce determină un stress crescut al pereților miocardici în condițiile hemodinamice menționate anterior. Mai mult, dializa inadecvată, prin apariția hipertensiunii refractare, agravarea anemiei, hipermetabolism, malnutriție, hiperfosfatemie, e asociată unei mortalități crescute; se încearcă efectuarea de ședințe cu durată mai lungă, cu intervale interdialitice scăzute, studiindu-se chiar beneficiile efectuării hemodializei în timpul nopții.^{38,77}

Un alt potențial factor de risc la pacienții hemodializați e reprezentat de episoadele de apnee

nocturnă; mecanismul determinant este încă neclar dar, cel puțin pentru pacienții cu insuficiență renală, au fost propuse o serie de teorii: acidoza metabolică cu implicații asupra controlului respirației, acumularea de substanțe toxice, anemia, neuropatia uremică, alterările nivelurilor citokinelor. Riscul cardiovascular crescut al pacienților cu apnee nocturnă depinde probabil de creșterea tonusului simpatic determinată de episoadele de hipoxemie nocturnă. Mai mult, hipoxemia cauzează suferință endotelială cu creșterea sintezei de endoteline și reducerea sintezei de NO. Se pare că episoadele de hipoxemie nocturnă sunt responsabile pentru hipertensiunea nocturnă la pacienții dializați, la rândul ei asociată mai frecvent hipertrofiei concentrice.¹¹

RISCUL CARDIOVASCULAR ȘI TRANSPLANTUL RENAL

Boala cardiovasculară e o cauză majoră de morbiditate și mortalitate și la pacienții cu transplant renal, o serie de studii documentând prezența leziunilor aterosclerotice în absența semnelor clinice de boală cardiovasculară.⁹ Factorii de risc mai frecvent implicați în dezvoltarea bolii cardiovasculare la pacienții transplantați sunt dislipidemia, hipertensiunea și insuficiența ventriculară stângă, diabetul posttransplant, rejetul și insuficiența grefei.¹²

Hipertensiunea este frecventă după transplantul renal în ciuda normalizării funcției renale și eliminării supraîncărcării cronice de volum. Una din explicațiile prezenței hipertensiunii posttransplant e reprezentată de administrarea de ciclosporină și tacrolimus, ambele producând vasoconstricție sistemică; de remarcat faptul că administrarea de tacrolimus e asociată unui număr mai mic de efecte nefavorabile atât în ce privește valorile tensiunii arteriale cât și profilul lipidic.^{4,56} Caracteristică este, se pare, pierderea variabilității diurne, iar monitorizarea ambulatorie a valorilor tensionale a dus la concluzia că valorile nocturne sunt un marker predictiv mai bun în ce privește hipertrofia ventriculară stângă.¹⁰³

Hiperlipidemia este un alt factor de risc implicat în boala cardiovasculară posttransplant, contribuind la aceasta nu numai diabetul zaharat, terapia antihipertensivă (beta blocante și diuretice), dar și drogurile imunosupresoare (ciclosporina și corticosteroizii). Profilul lipidic al pacienților transplantați se caracterizează prin hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, creșteri ale LDL- și VLDL.⁹⁵

Atât corticoterapia cât și ciclosporina au potențial diabetogen, peste 10% din pacienții transplantați dezvoltând diabet zaharat posttransplant.²⁰

Deoarece mulți pacienți au fost expuși perioadă îndelungată toxinelor uremice, se presupune că o parte din riscul cardiovascular e datorat leziunilor aterosclerotice inițiate anterior transplantului.⁹⁵

Proteinuria e și ea luată în considerare atât ca factor de risc de sine stătător, cât și prin relația cu hiperlipidemia.⁴⁵

Anomaliile sistemului fibrinolitic sunt și ele asociate morbidității cardiovasculare crescute la

transplantați. Împiedicarea fibrinolizei, consecință a nivelurilor crescute de inhibitor al activatorului tisular al plasminogenului (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) e prezentă la două treimi din pacienți la 1 an posttransplant, fiind probabil datorată terapiei cu prednisolon.⁷⁶ S-a constatat că hiperinsulinemia și hipertrigliceridemia sunt asociate nivelurilor crescute de PAI-1 și se consideră că aceasta ar putea fi legătura dintre fibrinoliza deficitară și sindromul metabolic.²⁰

Evenimentele cardiovasculare la transplantați se corelează și cu prezența hiperhomocisteinemiei, markerii inflamației de fază acută (proteina C reactivă și fibrinogenul).

O serie de studii au arătat că episoadele de rejet acut sau insuficiența grefei sunt asociate dezvoltării premature a bolii cardiovasculare. Deși acest fapt poate reflecta diferența de supraviețuire între dializă și transplant, poate fi de asemenea o consecință a mecanismelor inflamatorii implicate în ateroscleroză și rejet.⁹⁷

RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN DIALIZA PERITONEALĂ

Teoretic, dializa peritoneală continuă prezintă o serie de avantaje hemodinamice față de hemodializă: lipsa fistulei arterio-venoase, lipsa modificărilor intermitente și bruște ale volemiei afectând presarcina. Cu toate acestea, se pare că anemia și hipertensiunea arterială au o importanță la fel de mare în geneza modificărilor ventriculare ca și la dializați, iar avantajul teoretic conferit de modalitatea continuă de tratament nu se concretizează clinic în ameliorarea afectării cardiovasculare.⁵

Pacienții dializați peritoneal sunt expuși unor concentrații crescute de glucoză, iar posibilele sale efecte secundare metabolice: diabetul, hiperlipidemia, predispun la boală ischemică și hiperhidratare cronică cu apariția hipertensiunii și a hipertrofiei ventriculare stângi.¹⁴

O altă asociere între mortalitatea cardiovasculară și dializa peritoneală este evidențiată de apariția bolii renale adinamice. Apare la aproximativ 1/5 din pacienții dializați peritoneal și are ca rezultat calcificări ale țesuturilor moi și apariția calcifilaxiei.⁵¹

Unele studii susțin faptul că pacienții cu dializă peritoneală sunt constant hiperhidratați, la 25% din cazuri hiperhidratarea fiind simptomatică, semnele și simptomele cele mai frecvente fiind edemele, staza pulmonară, revărsatele pleurale, HTA sistolică și diastolică. La pacienții dializați peritoneal se constată cu frecvență mai mare umplerea diastolică anormală și dilatația de atriu stâng.⁵¹ Se vorbește și despre tulburările vasodilatației endotelu-dependente cu creșterea riscului de ateroscleroză și tromboze.¹⁰⁷

La pacienții tratați prin dializă peritoneală profilul dislipidemic cel mai frecvent include valori normale sau ușor crescute ale colesterolului total, creșteri ale raportului aterogen colesterol total/HDL colesterol, valori reduse ale HDL colesterolului și ApoA și marcate creșteri ale LDL colesterolului, trigliceridelor și apoB, ultima fiind considerată dislipidemia cea mai frecventă la pacienții aflați sub dializă peritoneală.^{57,112}

Nivelele Lp(a) sunt de obicei crescute¹⁰⁰ și chiar mai mari decât la hemodializați.

Deși la ora actuală se încearcă să se răspundă la întrebări legate de impactul dializei inadecvate asupra statusului cardiovascular, există un consens în ce privește faptul că o parte din modificările găsite la pacienții cu dializă peritoneală se explică prin numărul mare de leziuni cardiace și vasculare deja existente la începerea tratamentului de substituție.⁹¹

În concluzie, la pacienții cu insuficiență renală patogeneza bolii cardiovasculare e mult mai complexă decât la populația generală, la factori de risc identificați în mod obișnuit adăugându-se factori tipici uremiei. Diversitatea acestora din urmă, depinzând atât de durata și tipul afectării renale cât și de metoda de tratament aplicată, face ca prevenirea bolii cardiovasculare la pacienții cu afectare renală să fie greu de realizat.

BIBLIOGRAFIE

1. AAKHUS S, DAHL K, WIDERSE TE - Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Intern Med.* 1996;239:407-415.
2. AAKHUS S, DAHL K, WIDERSE TE - Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:648-654.
3. AGARWAL R, LEWIS RR - Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1982-1989.
4. AL-OBADI MK, PHILIPPOU H, STUBBS PJ, ET AL - Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:372-377.
5. AMANN K, MANDELBAUM A, SCHWARTZ U, RITZ E. Hypertension and left ventricular hypertrophy in the CAPD patient. *Kidney Int.* 1996;50, Suppl 56:S-37-S-40.
6. AMORE A, COPPO R - Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17, Suppl 8:16-24.
7. ARICI M, WALLS J - End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: is C reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001;59:407-414.
8. ATTMAN PO, ALAPOVIC P, SAMUELSSON O - Lipoprotein abnormalities as a risk factor for progressive nondiabetic renal disease. *Kidney Int.Suppl.* 1999;71:S14-S17.
9. BESARAB A, KLINE BOLTON W, BROWNE JK, ET AL - The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584-590.
10. BIANCHI G - Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15, Suppl 5:105-110.
11. BLACHER J, GUERIN AP, PANNIER B, ET AL - Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-942.
12. BLANKENSTEIN PJ, LIGTENBERG G, KLEIN IHH, KOOMANS HA. Sympathetic overactivity in renal failure controlled by ACE inhibition: clinical significance. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:755-758.
13. BORAWSKI J, NAUMNIK B, PAWLAK K, MYSLIWIEC M - Endothelial dysfunction marker von Willebrandt factor antigen in hemodialysis patients: associations with predialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1442-1447.
14. COCCHI R, DEGLI EE, FABBRI A, ET AL - Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1536-1540.
15. COVIC A, GOLDSMITH D - Ambulatory blood pressure monitoring: an essential tool for blood pressure assessment in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1737-1741.
16. DAUGIRDAS JT - Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S11-S17.
17. DAVIES MR, HRUSKA KA - Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:472-479.
18. DE SANTO NG, CIRILLO M, PERNA A, ET AL - The heart in uremia: role of hypertension, hypotension and sleep apnea. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S38-S46.
19. DE LIMA JGG, VIEIRA ML, LOPES HF, ET AL - Blood pressure and the risk of complex arrhythmia in renal insufficiency, hemodialysis, and renal transplant patients. *Am J Hypertens.* 1999; 12:204-208.
20. DIMENY E, FELLSTROM B - Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:21-24.
21. DORHOUT MEJ - Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:28-30.
22. DRUEKE TB, ROSTAND SG - Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1365-1368.
23. ECKARDT KU - Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1317-1323.
24. EIKELBOOM JW, LONN E, GENEST JJ, ET AL - Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med.* 1999;131:363-375.
25. EKNONYAN G - The importance of early treatment of the anaemia of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16, Suppl 5:45-49.
26. FIORETTO P, STEHOUWER CD, MAUER M, ET AL - Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-236.
27. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL - Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996;49:1379-1385.
28. FOLEY RN, PARFREY PS, KENT GM, ET AL - Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:912-916.
29. FOLSOM AR, ROSAMOND WD, SHAHAR E, ET AL - Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation* 1999;100:736-742.
30. GIACHELLI CM, JONO S, SHIOI A, ET AL - Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S34-S37.
31. GOODMAN WG, GOLDEN J, KUZON BD, ET AL - Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-1483.
32. GRIS JC, BRANGER B, VECINA F, AL SB, FOURCADE J, SCHVED JF - Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uraemic patients. *Kidney Int.* 1994;46:807-813.
33. GUERIN AP, LONDON GM, MARCHEAUX SJ, METIVIER F - Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1014-1021.
34. HAYANO J, TAKAHASHI H, TORIYAMA T, ET AL - Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1480-1488.
35. HIRANO T, KASHIWAZAKI K, MORITOMO Y, NAGANO S, ADACHI M - Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;36:11-18.
36. HOLLAND DC, LAM M - Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:650-658.
37. HUYSMANS K, LINS RL, DAELEMANS R, ZACHEE P, DE BM - Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 1998;11:185-195.

38. INNES A, CHARRA B, BURDEN RP, ET AL - *The effect of long, slow haemodialysis on patient survival.* Nephrol Dial Transplant. 1999;14:919-922.
39. ISEKI K, TOZAWA M, YOSHI S, FUKIYAMA K - *Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 1999;14:1956-1960.
40. JAGER A, VAN HINSBERGH VWM, KOSTENSE PJ, ET AL - *Von Willebrand Factor, C-reactive protein and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. The Hoorn Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:3071-3078.
41. JARDINE AG, McLAUGHLIN K - *Cardiovascular complications of renal disease.* Heart 2001;86:459-466.
42. JOKI N, HASE H, NAKAMURA R, YAMAGUCHI T - *Onset of coronary artery disease prior the initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease.* Nephrol Dial Transplant. 1997;12:718-723.
43. KANG ES, ACCIARDO SR, WANG YB, ET AL - *Hypotension during hemodialysis: role for nitric oxide.* Am J Med Sci. 1997;313:138-146.
44. KAYSFN GA - *The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences.* Nephrol Dial Transplant. 2001;12:1549-1557.
45. KENDRICK E - *Cardiovascular disease and the renal transplant recipient.* Am J Kidney Dis. 2001;38:S36-S43.
46. KERSCHDORFER L, KONIG P, NEYER U, ET AL - *Lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation: a prospective evaluation after 4 years of follow-up.* Atherosclerosis 1999;144:381-391.
47. KLINGBEIL AU, SCHMIEDER RE - *Not all left ventricular hypertrophy is created equal.* Nephrol Dial Transplant. 1999;14:2803-2805.
48. KOZEK-LANGENECKER SA, MASAKI T, MOHAMMAD H, ET AL - *Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia.* Kidney Int. 1999;56:299-305.
49. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR - *Hypercholesterolemia - a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy.* Kidney Int Suppl. 1994;45:S125-S131.
50. LAGRANDE WK, VISSER CA, HERMENS WT, ET AL - *C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?* Circulation 1999;100:96-102.
51. LAMEIRE N, VANHOLDER RC, VAN LA, ET AL - *Cardiovascular diseases in peritoneal dialysis patients: the size of the problem.* Kidney Int. 1996;50, Suppl 56:S-28-S-36.
52. LECHLEITNER M - *Dyslipidaemia and renal disease - pathophysiology and lipid lowering therapy in patients with impaired renal function.* J Clin Basic Cardiol. 2000;3:3-6.
53. LEVIN A - *Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge.* Kidney Int. 2002;61, Suppl. 80:S35-S38.
54. LEVIN A - *The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects?* Nephrol Dial Transplant. 2002;17:8-13.
55. LEVIN A - *The role of anemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease.* Nephrol Dial Transplant. 2002;17:207-210.
56. LIGTENBERG G, HEINE RJ, BLANKSTIJN PJ, KOOMANS HA - *Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporin A versus Tacrolimus.* J Am Soc Nephrol. 2001;12:368-373.
57. LITTLE J, PHILLIPS L, RUSSELL L, ET AL - *Longitudinal lipid profiles on CAPD: their relationship to weight gain, comorbidity, and dialysis factors.* J Am Soc Nephrol. 1998;9:1931-1939.
58. LONDON GM - *Heterogeneity of left ventricular hypertrophy - does it have clinical implications?* Nephrol Dial Transplant. 1998;13:17-19.
59. LONDON GM, DRUEKE TB - *Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure.* Kidney Int. 1997;51:1678-1695.
60. LONGENECKER JC, CORESH J, POWE NR, ET AL - *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study.* J Am Soc Nephrol. 2002;13:1918-1927.
61. MA JZ, EBBEN J, XIA H, COLLINS AJ - *Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol. 1999;10:610-619.
62. MAILLOUX LU, HALEY WE - *Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions.* Am J Kidney Dis. 1998;32:705-719.
63. MALL G, HUTHER W, SCHNEIDER J, ET AL - *Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients.* Nephrol Dial Transplant. 1990;5:39-44.
64. MALYSZKO JS, MALYSZKO J, PAWLAK K, ET AL - *Importance of serotonergic mechanisms in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin.* Nephron 2000;84:305-311.
65. MANNUCCI PM - *von Willebrand factor: a marker of endothelial damage?* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:1359-1362.
66. McKENNA K, THOMPSON C - *Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus.* Scott Med J. 1997;42:99-104.
67. McMAHON LP, MASON K, SKINNER SL - *Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure.* Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1425-1430.
68. MENDES-RIBEIRO AC, ROBERTS NB, LANE C, ET AL - *Accumulation of endogenous L arginine analogue NG-monomethyl-L-arginine in human end-stage renal failure patients on regular hemodialysis.* Kidney Int. 1995;47:1515-1521.
69. MIDDLETON RJ, PARFREY PS, FOLEY D - *Left ventricular hypertrophy in the renal patient.* J Am Soc Nephrol. 2001;12:1079-1084.
70. MIYATA T, KUROKAWA K, VAN YPERSELE DE STRIHO C - *Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism.* J Am Soc Nephrol. 2000;11:1744-1752.
71. NGUYEN KHOA T, MASSY ZA, DE BANDT JP, ET AL - *Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment.* Nephrol Dial Transplant. 2001;16:335-340.
72. NICHOLS TC, BELLINGER DA, REDDICK RL, ET AL - *Von Willebrand factor does not influence atherogenesis in arteries subjected to altered shear stress.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:323-330.
73. PARFREY PS - *Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management.* Nephrol Dial Transplant. 2000;15, Suppl 5:58-68.
74. PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT J, ET AL - *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia.* Nephrol Dial Transplant. 1996;11:1277-1285.
75. PATEL VB, ROBBINS MA, TOPOL EJ - *C reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease.* Cleveland Clinic Journal of Medicine 2001;68:521-534.
76. PATRASSI GM, SARTORI TM, RIGOTTI P, ET AL - *Reduced fibrinolytic potential one year after kidney transplantation. Relationship to long-term steroid treatment.* Transplantation 1995;59:1416-1420.
77. PORT FK, ASHBY VB, DHINGRA RK, ET AL - *Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol. 2002;13:1061-1066.
78. PORTOLÉS J - *The beneficial effects of intervention in early renal disease.* Nephrol Dial Transplant. 2001;16, Suppl. 2:12-15.
79. QURESHI RA, ALVESTRAND A, DIVINO-FILHO JC, ET AL - *Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol. 2002;13:S28-S36.
80. RAGGI P, BOULAY A, CHASAN-TABER S, ET AL - *Cardiac calcification in adult haemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol. 2002;39:695-701.

81. RAJMAN I, HARPER L, MCPAKE D, ET AL - *Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant. 1998;13:2281-2287.
82. RITZ E, AMANN K - *Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin.* Nephrol Dial Transplant. 1998;13, Suppl 2:16-22.
83. ROSTAND SG - *Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations.* J Am Soc Nephrol. 2000;11:1948-1956.
84. RUBINGER D, SAPOZNIKOV D, POLLAK A, ET AL - *Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis.* J Am Soc Nephrol. 1999;10:1972-1981.
85. RUILOPE LM - *The kidney and cardiovascular risk.* Nephrol Dial Transplant. 1997;12:243-254.
86. RUMP LC, AMANN K, ORTH S., RITZ E - *Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia?* Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1735-1738.
87. SANTORO A, MANCINI E - *Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 2002;17:10-15.
88. SARNAK MJ, LEVEY AS - *Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients.* Semin Dial. 1999;12:69-76.
89. SCHINDLER R, BOENISCH O, FISCHER C, ET AL - *Effect of the haemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo.* Clin Nephrol. 2000;53:452-459.
90. SCHINKLE T, KARSENTY G - *Vascular calcification - a passive process in need of inhibitors.* Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1272-1274.
91. SCHUNKERT H, HENSE HW - *A heart price to pay for anaemia.* Nephrol Dial Transplant. 2001;16:445-448.
92. SHEMIN D, LAPANE KL, BAUSERMAN L, ET AL - *Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study.* J Am Soc Nephrol. 1999;10:1095-1099.
93. SHIOI A, TANIWAKI H, JONO S, ET AL - *Monckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia.* Am J Kidney Dis. 2001;38:S47-S49.
94. SILBERBERG JS, BARRE PE, PRICHARD SS, SNIDERMAN SD - *Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease.* Kidney Int. 1989;36:286-290 (abstract).
95. SILKENSEN JR - *Long-term complications in renal transplantation.* J Am Soc Nephrol. 2000;11:582-588.
96. SILVERBERG DS, IAINA A, OCKENBERG A - *Sleep-related breathing disturbances: their pathogenesis and potential interest to the nephrologist.* Nephrol Dial Transplant. 1997;12:680-683.
97. STEWART G, JARDINE AG, BRIGGS JD - *Ischaemic heart disease following renal transplantation.* Nephrol Dial Transplant. 2000;15:269-277.
98. STRANDBERG TE, TILVIS RS - *C-reactive protein, cardiovascular risk factors and mortality in a prospective study in the elderly.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1057-1060.
99. SUWELACK B, WITTA J, HAUSERG M, ET AL - *Studies on structural changes of the carotid arteries and the heart in asymptomatic renal transplant recipients.* Nephrol Dial Transplant. 1999;14:160-165.
100. THILLET J, FAUCHER C, ISSAD B, ET AL - *Lipoprotein(a) in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis.* Am J Kidney Dis. 1993;22:226-232.
101. TONELLI M, BOHM C, PANDEYA S, ET AL - *Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency.* Am J Kidney Dis. 2001;2001:484-489.
102. TOZAWA M, ISEKI K, ISEKI C, TAKISHITA S - *Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis.* Kidney Int. 2002;61:717-726.
103. TUCKER B, FABBIAN F, GILES M, ET AL - *Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant. 1997;12:724-728.
104. UELAND PM, REFSUM H, BERESFORD SAA, VOLLSET SE - *The controversy over homocysteine and cardiovascular risk.* Am J Clin Nutr. 2000;72:324-332.
105. VAITKUS PT - *Current status of prevention, diagnosis and management of coronary artery disease in patients with kidney failure.* Am Heart J. 2000;139:1000-1008.
106. VAN DER SANDE FM, CHERIEUX EC, VAN KUIJK W, LEUNISSEN K - *Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients.* Am J Kidney Dis. 1998;32:1125-1131.
107. VAN GC, JANSSEN MJ, LAMBERT J, ET AL - *Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 1998;13:1782-1786.
108. VAZIRI ND, GONZALES EC, WANG J, SAID S - *Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis.* Am J Kidney Dis. 1994;23:828-835.
109. VENTURA JE, TAVELLA N, ROMERO C, ET AL - *Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis.* Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1795-1801.
110. WADA T, MIYATA T, KUROKAWA K - *Implication of carbonyl stress in long-term uraemic complications.* Nephrol Dial Transplant. 1999;14, Suppl 1:79-81.
111. WEINSTOCK BROWN W, KEANE WF - *Proteinuria and cardiovascular disease.* Am J Kidney Dis. 2001;38:S8-S13.
112. WHEELER DC - *Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients.* Kidney Int. 1996;50, Suppl. 56:S41-S46.
113. WINKLER J, FUCHS J, MORDUCHOWICZ G, ET AL - *Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate and platelet size in chronic dialysis patients.* Nephron. 1997;77:44-47.
114. WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, NGUYEN KHOA T, ET AL - *Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure.* J Immunol. 1998;161:2524-2532.
115. WRONE EM, ZEHNDER JL, HORNBERGER JM, ET AL - *An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease.* Kidney Int. 2001;60:1106-1113.
116. WU SC, JENG FR - *Relationship between increased interdialytic body weight and left ventricular hypertrophy in maintenance dialysis patients.* Nephrology 2001;6:85-88.
117. YEUN JY, LEVINE RA, MANTADILOR V, KAYSAN GA - *C reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis. 2000;35:469-476.
118. ZOCCALI C - *Sleep apnoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patients: mere risk-indicators or causal factors for cardiovascular disease?* Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1919-1921.
119. ZOCCALI C, BENEDETTO FA, TRIPEPI G, ET AL - *Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients.* Kidney Int. 1998;53:1078-1084.
120. ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G - *AGEs and carbonyl stress: potential pathogenetic factors of long-term uraemic complications.* Nephrol Dial Transplant. 2000;15, Suppl 2:7-11.
121. ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G, BENEDETTO FA - *Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 2001;16:70-77.
122. ZOCCALI C, TRIPEPI G, MALLAMACI F, PANUCCIO V - *The heart rate response pattern to dialysis hypotension in haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. 1997;12:519-523.

Factorii lipidici implicați în procesul aterogenezei

Cristina Corina Radu

Lipoproteinele aterogene indicate de studiile epidemiologice sunt lipoproteinele cu densitate mică (LDL), cu densitate intermediară (IDL), cu densitate foarte mică (VLDL) și lipoproteina (a), fiecare conținând apolipoproteina B 100. Lipoproteinele care conțin apo B sunt susceptibile la modificări oxidative, mediate de specii reactive de oxigen în țesuturi și lipooxigenaze secrete de macrofage la nivelul ateromului. Lipidele oxidate stimulează endocitoza lor pe calea unui receptor special de pe macrofage și celulele musculare netede ducând la formarea de celule spumoase. Macrofagele activate secretă o serie de citokine care conduc la un proces inflamator și proliferativ.

Cuvinte cheie: aterogeneză, LDL oxidate, apoproteine

Epidemiologic evidence indicates that the atherogenic lipoproteins are low-density (LDL), intermediate-density (IDL), very low density (VLDL), lipoprotein (a) all of which contain the B 100 apolipoprotein. All the apo B-containing lipoproteins are subject to covalent chemical changes by oxidation, which is mediated by reactive oxygen species in the tissue and also by lipoxygenases secreted by macrophages in atheromas. Oxidation of lipoproteins stimulates their endocytosis via special receptors on macrophages and smooth muscle cells leading to the formation of foam cells. Activated macrophages secrete a number of cytokines that drive an inflammatory and proliferative process.

Key words: atherogenesis, LDL-oxidated, apoproteins

Mecanismele aterogene sunt complexe, dinamice și plurifactoriale. Ateroscleroza (ATS) evoluează multe decenii asimptomatic, provocând apoi în câteva minute tablouri clinice imprevizibile, chiar fatale. Noile achiziții confirmă orientarea conform căreia ATS la debut este o formă specială de inflamație cronică, multicelulară și multistadială care se manifestă în distincte forme morfologice și în diferite părți ale arborelui arterial.^{15,33} Factorii aterogeni sunt lipidici și non-lipidici.

Teoriile moderne ale aterogenezei combină diferitele concepte, cum ar fi: importanța injuriilor endoteliale inițiale; răspunsul celular imun la aceste injurii (ipoteza inflamatorie); rolul lipidelor circulante în inițierea și dezvoltarea leziunilor (ipoteza lipidică); funcția citokinelor și a factorilor de creștere; semnificația trombozei atât în creșterea lezională, cât și în apariția tabloului clinic.²²

FACTORII LIPIDICI

Factorii lipidici sunt reprezentați de lipoproteinele cu densitate mică (LDL), lipoproteinele bogate în trigliceride, lipoproteina(a) (Lp(a)), apoproteinele și variantele lor genetice. Cei mai bine studiați sunt cei legați de colesterolul din LDL.

Trei mari tipuri de factori pot influența potențialul impact al unei anomalii lipidice:

- factori inerenți individului (vârstă, sex și rasă),
- statusul vascular al individului (prezența sau nu a unei coronaropatii, localizarea leziunilor),
- factorii lipidici implicați în mecanismul bolii, anomaliile calitative ale lipoproteinelor și alte caracteristici (existența unui diabet zaharat, de exemplu).⁴

Factorii individuali

Datele studiului Framingham și metaanaliza unor studii recente au permis evidențierea unei prime diferențe între sexe: în analize multivariabile, trigliceridele (TG) reprezintă un factor de risc la femei, dar mai puțin la bărbați. Același studiu a regăsit că rolul HDL (lipoproteine cu densitate mare) este mai important la femei comparativ cu bărbații, justificând adaptarea terapiei în funcție de sex, în general femeile având o frecvență mai mică a bolilor cardiovasculare.

Într-o analiză efectuată în 1984 vârsta a reprezentat un al doilea factor de heterogenitate, deoarece s-a constatat că TG devin un factor predictiv independent după vârsta de 50 de ani.

Rasa este de asemenea importantă, deoarece multe studii au arătat că Lp(a) nu este un factor de risc la subiecții de rasă neagră (americani de origine africană).

Statusul vascular al pacientului

Impactul lipoproteinelor este diferit în funcție de nivelul arterial considerat. În acest sens, LDL și HDL sunt asociate cu dezvoltarea ATS la nivelul carotidelor, membrelor inferioare și coronarelor, fiind mai puțin implicate în accidentele vasculare cerebrale (AVC). Lp(a) din contră, poate augmenta riscul accidentelor neurologice, un număr important de autori punând în evidență o creștere a concentrațiilor de Lp(a) în serul pacienților afectați de AVC (Tabelul I).⁴

Tabelul I. Rolul diferitelor lipoproteine în ateroscleroză*

	Trans	Prosp.	Rol în ateroscler.	Beneficiu terapeutic
LDL	+	+	+	+
HDL	+	+	+	discutabil ¹
Lp(a)	+	discutabil	+	-
LDL oxidate	+	-	+	discutabil ¹
IDL	+	-	+	-
TG (VLDL)	+	+	+	discutabil ¹
Hiperlipidemie postprandială	+	-	-	-

Legendă: Trans: transversal; Prosp: prospectiv

1.Efectul antioxidantilor

2.Efectul fibratilor asociind o scădere a trigliceridelor și o creștere a HDL indisociabilă

ROLUL LDL

LDL reprezintă principalul transportor al colesterolului la țesuturile periferice (60-70% din concentrația plasmatică a colesterolului, la indivizii normolipemici), concentrația lui corelându-se în mod pozitiv cu riscul aterogen. LDL este produs în plasmă pe calea: VLDL-IDL-LDL (lipoproteine cu densitate foarte mică-lipoproteine cu densitate intermediară-LDL). LDL este o particulă sferică cu masă moleculară mare. Miezul hidrofoab al particulei conține 1600 molecule de colesterol esterificat și 200 molecule de triacilgliceroli, iar periferia 600 molecule de colesterol liber și 700 molecule de fosfolipide. Pe partea externă a monostratului lipidic se află apoproteina B100 (apo B100), o proteină mare cu masa de 500000 Da. Prin ultracentrifugare secvențială în gradient de densitate a LDL au fost determinate trei subclase: LDL₁ (d=1,025-1,032 g/cm³), LDL₂ (d=1,034-1,044 g/cm³) și LDL₃ (d=1,044-1,063 g/cm³).^{1,20}

Conform cercetărilor lui Goldstein și Brown (Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1986 – au stabilit relația între structura și funcția receptorului pentru LDL), celulele organismului sunt dotate cu receptori specifici care recunosc, captează și internalizează lipoproteinele în vederea catabolizării

lor și furnizării de material lipidic pentru nevoile celulelor. Recunoașterea și legarea LDL de către receptori specifici se realizează prin intermediul apo B100 (singura proteină structurală a LDL). Receptorul pentru LDL este o glicoproteină formată din 839 resturi de aminoacizi distribuiți în cinci domenii. Interacțiunea receptor-LDL este mediată de interacțiunile electrostatice dintre resturile de arginină și lizină încărcate pozitiv din apo B100 și regiunea încărcată negativ și bogată în cisteină din receptor.¹ Ionul de calciu pare a juca un rol important în interacțiunea LDL-receptor; nu este cunoscut dacă modulează conformația receptorului sau intervine direct în interacțiune. LDL se leagă la receptorii amplasati în invaginații ale membranei învelite în clatrine (glicoproteine de rezistență) după care sunt endocitozate. Endozomii pierd clatrina care este reciclată, sunt acidificați de o pompă de hidrogen (când receptorii sunt segregati de ligand) și reciclați. Receptorul reia ciclul, întorcându-se în membrana celulară de 50-60 de ori. Timpul de înjumătățire a proteinei-receptor este de 9-10 ore. Numărul receptorilor este supus fenomenului de "down regulation" care previne încărcarea celulei cu colesterol: excesul citoplasmatic de colesterol esterificat (provenit din disocierea lipoproteinelor sau prin sinteză endogenă) acționează ca un corepresor asupra sintezei proteinei receptor, dar și a β HMG-CoA reductazei (β Hidroxil-Metil-Glutaril-Co Enzima A reductaza – enzima cheie în sinteza colesterolului); colesterolul liber activează enzima acil-CoA-colesterol-acil-transferaza (ACAT) care reesterifică intracelular colesterolul făcând posibilă stocarea sub formă de esteri de colesterol.^{9,13,14}

MODIFICAREA OXIDATIVĂ A LDL

Pentru a fi aterogene lipoproteinele sunt fie oxidate, fie glicate. Oxidarea LDL este un proces de peroxidare lipidică care are loc sub acțiunea radicalilor liberi. Lipoproteinele oxidate ajung în plasmă prin absorbție intestinală, secreție hepatică, prin interacțiunea lipoproteinelor cu sistemul fagocitar activat sau cu endoteliul vascular. Oxidarea LDL se obiectivează prin modificarea chimică a unor resturi de aminoacizi din apo B100 de către produșii de peroxidare lipidică, cele mai sensibile fiind grupele amonice ale resturilor de lizină. Fenomenul are loc în perete, conferind moleculei de LDL modificate proprietăți citotoxice, chemotactice, de proliferare celulară și de creștere matricială și de agravare a injuriei endoteliale. Dar, cea mai importantă modificare este că prin oxidare, LDL nu mai sunt recunoscute de receptorii LDL.²⁰ În schimb, vor fi captate cu afinitate mare de receptorii scavenger de pe macrofage care nu sunt reglați prin mecanismul de "up and down regulation". LDL mici și dense (fenotipul B – mai bogate în apo B100) sunt cele mai aterogene, deoarece se fixează cu mai mare afinitate de peretele arterial și având un "timp de rezidență" prelungit sunt mai

susceptibile la oxidare. Ele apar în plasmă la valori ale TG > 150 mg%.^{9,22} Mecanismul oxidării LDL implică generarea de către celulele musculare netede, macrofage și celulele endoteliale a speciilor reactive de oxigen: anionul superoxid- O_2^- , precursor pentru radicalul hidroxil (HO) și peroxidul de hidrogen (H_2O_2), cu rol benefic uneori (fagocitarea microorganismelor de către neutrofilele polimorfonucleare), dar în lipsa unui echilibru perfect cu enzimele protective (catalaza, peroxidaza) care descompun oxidanții în exces, aceștia vor forma în membranele celulare și în lipoproteinele plasmatiche hidroperoxizii lipidici și radicali liberi ai lipidelor.^{31,32}

Peroxidarea lipidelor este inițiată de sustragerea unui atom de hidrogen de la un acid gras polinesaturat conținut în lipidele LDL. Radicalul inițiator poate rezulta și din hidroperoxizii lipidici deja formați sau rezultați din activitatea lipooxigenazei, care în prezența ionilor metalici se descompune în radical alcoxil LO și peroxil LOO. Radicalul L centrat la la carbon reacționează cu O_2 , formând un radical peroxil care sustrage un alt atom de hidrogen de la alt acid gras formând un alt hidroperoxid (LOOH). Hidroperoxizii sunt apoi degradați la o varietate de compuși, de exemplu aldehyde reactive: malonilaldehida, 4-hidroxinonenal, 9-hidroxinonenal. Producții de peroxidare lipidică se leagă covalent la gruparea amino din resturile de lizină din apo B100 modificându-i încărcarea și împiedicând recunoașterea LDL de către receptorii nativi.

Citotoxicitatea LDL oxidate este mediata de aldehyde rezultate în urma peroxidării lipidelor. 4-hidroxinonenal-ul și 2,4 alcadienalii au efect toxic asupra celulelor endoteliale în concentrații micromoleculare. 4-hidroxinonenal-ul manifestă proprietăți chemotactice în concentrații nanomolare asupra neutrofilelor. Numărul de acizi grași polinesaturați oxidați de un radical inițiator depinde de prezența antioxidanților lipofili endogeni (β caroten, tocoferol, ubiquinona-10 - care protejează lipoproteinele împotriva oxidării), care interferează cu etapa de propagare printr-un mecanism scavenger foarte eficient pentru radicalul peroxil.³⁰

LP oxidate au efect citotoxic asupra endoteliului vascular și celulelor musculare netede, chemotactic-activator asupra monocitelor și neutrofilelor circulante, stimulând în același timp creșterea producției inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-I), care inhibă fibrinoliza. De asemenea, LDL oxidate stimulează eliberarea de către celulele endoteliale a unor factori biologici activi, ca de exemplu MCP (monocyte chemotactic protein), ELAMS (endotelial leucocyte adhesion molecules) și factori de creștere pentru monocite; inhibă factorul de relaxare musculară derivat din endoteliu (EDRF, NO), perturbă homeostazia eicosanoidilor și agregarea plachetară, activează limfocitele T din leziunile aterosclerotice, stimulează proliferarea celulelor musculare netede prin expresia genei care codifică lanțul A al factorului de

creștere derivat din plachete (PDGF).^{14,25} Macrofagele recrutate din monocite sunt reținute în endoteliul vascular și dobândesc capacitatea de endocitoză, mediata de receptori "scavenger" pentru lipoproteinele oxidate. Macrofagele se transformă în celule spumoase "foam cells" și se acumulează sub intima peretelui vascular.^{16,34} Macrofagele activate eliberează citokine proinflamatorii: interleukinele 6 și 1 (IL-6, IL-1), factorul de necroză tisulară (TNF α) și cresc expresia hepatică și concentrația plasmatică a fibrinogenului.

Toate acestea sunt argumente pentru proprietățile proaterogene ale LDL.

LIPOPROTEINELE BOGATE ÎN TRIGLICERIDE

IDL și restul "chilo" participă la aterogenează, deoarece pot pătrunde în intimă furnizând colesterolul la acest nivel. Apoproteinele caracteristice VLDL și chilomicronilor (apo B48 și apo C) au fost identificate în leziunile ateromatoase umane. Chilomicronii convertiți în particule "remnant" la suprafața arterelor, pot fi încorporați în intima vasculară prin endocitoză, în regiunile unde aceasta este lezată. Se pare că există o paralelă între conținutul în lipoproteinlipază la nivelul arterei și întinderea ateromatozei. La om, celulele musculare lezate din peretele arterial captează și încorporează cu aviditate crescută IDL față de LDL, la pacienții cu hiperlipoproteinemie tip III.

Hiperlipidemia postprandială reprezintă o stare aterogenă importantă, deoarece omul se găsește în 24 h mai mult în stare postprandială; postprandial cresc TG din cauza IDL și restului "chilo", crește procentul de LDL mici și dense (puternic aterogene), scade HDL2, apare tendință la tromboză.^{2,22,27}

VLDL ȘI TRIGLICERIDELE

Hipertrigliceridemia amplifică schimbul lipidic între VLDL-IDL, pe de o parte și LDL-HDL pe de altă parte. Rezultă în final: VLDL, IDL și restul "chilo" îmbogățite cu ester de colesterol, rapid captate de macrofage; LDL mici și dense (bogate în TG) care sunt rapid oxidate în perete și captate de macrofage; HDL mici și dense care au funcții reduse în transportul colesterolului.^{35,36}

Consecințele hipertrigliceridemiei asupra hemostazei și structurii LDL poate de asemenea juca un rol important. Un status de hipofibrinoliză este considerat un factor de risc pentru dezvoltarea unei boli cardiovasculare. Această hipofibrinoliză este principala consecință al unui nivel crescut de factor inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1), între acesta și TG existând o corelație strânsă.

Douăzeci de studii clinice din 21 și 6 studii angiografice au regăsit un nivel de TG semnificativ crescut la o populație coronariană comparativ cu una necoronariană. Această relație persistă în toate studiile în care a fost luat în calcul și nivelul colesterolului, ca să dispară în 6 din 8 studii atunci când au fost luați în calcul mai mulți factori de risc asociați (glicemie, HDL, tensiune arterială, greutate).

TG sunt un factor de risc cardiovascular sigur, constant regăsit în studiile univariabile; în analizele multivariabile TG nu au fost găsite ca factor de risc independent, cu excepția metaanalizelor recente.

Doi factori de mediu sunt asociați cu nivele crescute de TG: fumatul și sedentarismul.

Există o relație inversă între TG și HDL, HDL fiind foarte scăzut când TG sunt crescute, cu câteva excepții: alcoolul (determină atât creșterea TG, cât și a HDL), estrogenii, hipotiroidismul și corticoterapia.^{2,19,27}

LIPOPROTEINA (a)

Lipoproteina (a) a fost descoperită de Berg în 1963. Electroforetic migrează în poziție pre- α (sinking pre- α), mai rapid decât LDL. Din punct de vedere structural este o variantă de LDL, dar postprandial la indivizii cu hipertrigliceridemie s-au identificat și Lp(a) bogate în TG. Componenta proteică este genetic modificată, fiind un complex apo B100-apo(a) (au fost izolați 6 izomorfii).^{6,29} Studii recente au arătat că apo(a) are o structură similară cu a plasminogenului, de care diferă totuși prin câteva caracteristici printre care și incapacitatea de a se transforma într-o enzimă fibrinolitice activă, datorită substituției Arg-Cys în situsul activ. Astfel, apo(a) are un număr mare de situsuri de ancorare pentru fibrină și fibrinogen, dar fără proprietăți catalitice (de unde proprietatea trombogenică).³⁴

Este sintetizată, se pare, mai ales în ficat, plecând de la "restul" chilomicronilor. Catabolismul său se realizează mai ales pe calea macrofagelor ("scavenger"), deoarece apo(a) modifică conformația apo B și astfel, recunoașterea sa de receptorul LDL.^{6,24}

O serie de studii multivariabile au regăsit o legătură între nivelul Lp(a) și ateroscleroza coronariană, independent de alți factori de risc cardiovascular (creșterea LDL-C, TG, HTA, fumat, vârstă). De aceea, este fundamental de a solicita dozarea acesteia, în caz de complicații aterosclerotice la un subiect relativ tânăr care nu are în aparență nici un factor de risc cardiovascular.²⁴

Nivelul său nu este modificat de tratament dietetic și medicamentele uzuale, cu excepția poate a acidului nicotinic asociat cu neomicină și evident plasmaferezei.⁴

Concentrația plasmatică fiziologică a Lp(a) nu depășește 20-30 mg%. Acest nivel este determinat genetic (cu transmitere autosomal dominant) și relativ stabil la un individ dat.⁴ Nivelele medii ale Lp(a) și curba de distribuție a acestor nivele sunt foarte diferite în conformitate cu grupul etnic considerat. Nivelele medii cele mai scăzute sunt regăsite la chinezi ($0,072 \pm 0,013$ g/l), cele mai crescute la populația neagră din Sudan ($0,46 \pm 0,26$ g/l), în timp ce tirolezii au nivele medii de $0,014 \pm 0,019$ g/l.^{39,40}

Nivelul Lp(a) de la care riscul cardiovascular crește este de 0,20 g/l pentru atingerea vasculară cerebrală și 0,20-0,30 g/l pentru atingerea coronarelor. De la 0,50 g/l riscul se multiplică cu 3. Diferite studii efectuate nu au găsit nici o legătură cu greutatea

corporală, nivelele de TG, HDL, Apo A-I, B, E. Riscul cardiovascular relativ determinat de creșterea Lp(a) este semnificativ crescut la pacienții care au simultan un nivel crescut al LDL. Asocierea Lp(a) cu incidența accidentelor cardiovasculare a fost studiată la pacienții cu hipercolesterolemie familială. La acești subiecți s-a observat o netă creștere atât a frecvenței cât și a precocității accidentelor coronariene, Lp(a) fiind găsită de două ori mai crescută la indivizii hipercolesterolemici care prezentau și o boală coronariană asociată. Rezultatele studiilor prospective au răsturnat îndoiala asupra validității sau mai mica importanță a Lp(a) ca factor predictiv. Măsurarea Lp(a) într-un studiu american și în studiul Helsinki n-a pus în evidență diferențe de concentrații ale Lp(a) între populația cu și fără accident coronarian. Este posibil ca absența creșterii colesterolemiei să explice acest rezultat negativ. La pacienții normocolesterolemici concentrația Lp(a) pierde din valoarea sa predictivă. În prezent este o lipsa de date în ceea ce privește potențialul beneficiu al unei terapii directe axate pe această Lp(a).^{11,17,26}

În concluzie, datorită analogiei structurale cu plasminogenul, Lp(a) afectează sistemul fibrinolitic, predispunând la aterogeneză. Lp(a) se leagă de fibrinogenul și fibrina imobilizate în prezența plasminei, inhibă legarea plasminogenului de receptorii endoteliali și monocitari, precum și activarea acestuia în prezența fibrinei. Toate acestea sugerează că Lp(a) contribuie la aterogeneză atât prin componenta lipidică cât și prin cea apoproteică.

APOPROTEINELE A, B100 ȘI E

Sunt implicate în aterogeneză, dar mecanismele participării nu sunt cunoscute în totalitate.

Apoproteinele A-I, II și -IV sunt proteine majore ale HDL, găsindu-se de asemenea în chilomicroni; Apo A-I (245 Aa) este principalul activator al LCAT, concentrația sa plasmatică fiind de 80-180 mg%. Sinteza sa este net stimulată de estrogeni, ceea ce duce în timp la creșterea nivelului de HDL. Apo A-I poate fi separată în 6 forme izomorfe^{41,2}, dar dintre acestea Apo A I-4 este cea mai importantă. Apo A-I este prezentă mai ales în HDL native și în subfracțiunea HDL, (antiaterogenă). Nivelul său este un indicator fidel al riscului cardiovascular.^{35,36} Apo A-I se fixează pe un receptor specific și joacă un rol fundamental în efluxul celular de colesterol și în transportul invers al colesterolului de la periferie spre ficat.⁵ O hipoalfalipoproteinemie este o anomalie lipidică evident asociată cu o creștere a riscului coronarian. Studiul animalelor transgenice având gena apo A-I supraexprimată a evidențiat că aceste animale sunt protejate împotriva dezvoltării ATS provocate de o dietă inadecvată sau de o altă anomalie genetică aterogenă. O hipoalfalipoproteinemie poate fi secundară unor defecte metabolice diferite: diminuarea sintezei de apo A-I, sinteza unor variante de apo A-I, diminuarea activității LCAT sau creșterea catabolismului HDL (boala Tangier).⁴ Gena Apo A-I,

localizată pe cromozomul 11 este separată de gena Apo C-III prin 2,6 kilobaze. Această vecinătate a celor două gene explică posibilitatea deficitului combinat a celor două proteine.^{38, 39, 40} Apo A-IV (391 Aa), deși în cantitate foarte mică în plasmă (13-23 mg%), are un rol important în îndepărtarea colesterolului din celule și în sistemul de transport invers al acestuia, de la celulele periferice la ficat.

Apoproteina B-100 joacă roluri vitale ca proteină structurală și de interacțiune cu situsuri specifice, bogate în receptori pentru lipoproteine; este singura proteină structurală a LDL și e reprezentată majoritar în IDL și VLDL. Apo B-100 este indispensabilă pentru sinteza hepatică a VLDL; ea nu se schimbă de la o lipoproteină la alta, deci o vom regăsi, neschimbată în VLDL, IDL și LDL. Ea reprezintă 90% din apoproteinele LDL, explicând astfel corelația pozitivă, semnificativă statistic, între nivelul colesterolului LDL și a celui de Apo B. Apo B-100 este recunoscută printr-un receptor specific (receptorul Apo B, E situat la nivelul membranelor principalelor celule din organism). O perturbare în metabolismul său este la originea multor hiperlipidemii aterogene (hipercolesterolemia familială tip IIa, dată de un deficit parțial sau complet de receptori Apo B, E; hiperlipidemia combinată de tip IIb și anumite hipertrigliceridemii pure de tip IV determinate de o sinteză hepatică crescută de Apo B; hiperapo-beta-lipoproteinemia etc.).³⁷

Raportul Apo B/Apo A I este un indice de risc coronarian mai bun decât raportul LDL/HDL, fapt evidențiat de majoritatea studiilor recente.^{39, 40}

Cercetările moderne sugerează rolul diferențiat al variantelor genetice, în special în cazul apo E. Apo E este o proteină relativ mare cu 299 Aa și cu o greutate moleculară de 38kDa, bogată în arginină și care există în trei izoforme majore (E-2, E-3, E-4), codificate de trei alele diferite, care determină apariția a șase fenotipuri: trei homozigote (E-2/E-2, E-3/E-3, E-4/E-4) și trei heterozigote (E-2/E-3, E-2/E-4, E-3/E-4).^{23, 39, 40} Acești izomorfi diferă prin aminoacidul din poziția 112 și 158.

Afinitatea acestor izomorfi pentru receptorul Apo B, E este variabilă. Afinitatea E3 și E4 este normală, dar cea a E2 este inferioară. Aceasta va antrena absența catabolismului IDL, acumularea lor în plasmă și apariție de dis-beta-lipoproteinemie de tip III, caracterizată la electroforeză prin lărgirea zonei beta-lipoproteinelor.

În plasmă se găsește în chilomicroni, VLDL, IDL și HDL (mai ales în HDL-1), fiind practic absentă în LDL. Secvența de aminoacizi bazici cuprinsă între pozițiile 140-160 ale lanțului polipeptidic, este responsabilă pentru interacțiunea avidă a Apo E-3 și E-4 cu receptorii pentru LDL și cu un receptor specific pentru Apo E de pe resturile chilo; Apo E-2 conține în poziția 158 Cys în locul Arg (existentă în Apo E-3 și E-4), astfel homozigotii E-2/E-2 prezintă incapacitatea interacțiunii Apo E cu receptorii corespunzători. Fenotipul particular homozigot E2/2 a fost pus în

evidență în dis-beta-lipoproteinemia tip III. Diverse studii au arătat că în populația normolipidică, polimorfismul genetic al Apo E poate influența nivelul lipidelor plasmatic. Astfel, dacă plecăm de la fenotipul E4/4 și descindem progresiv la E4/3, E3/3, E3/2 și E2/2 vom vedea că nivelul LDL colesterolului și Apo B diminuează progresiv. Frecvența alelei E4 este mai mare la pacienții care au avut un infarct miocardic și a alelei E2 la populația octogenară. Un infarct miocardic va surveni mai precoce în caz de fenotip E4/E3, decât E3/E3, de exemplu.

Se pare că tipul de alele reglează sinteza receptorilor ApoB și E ai LDL; E2 ar induce o creștere a acestei sinteze (și deci o accelerare a catabolismului LDL pe calea "normală" a receptorului LDL și în consecință scăderea LDL modificate și a catabolismurilor pe calea macrofagelor), iar E4 ar determina o diminuare a sintezei receptorului LDL.^{10, 39, 40}

Ele ar putea deveni markeri genetici ai predispoziției la ateroscleroză mai semnificativi decât colesterolemia și trigliceridemia.

FACTORII NON-LIPIDICI

Acționează cel mai frecvent sinergic cu cei lipidici. În ultimii ani se insistă pe rolul fumului, homocisteinei, deficitului de vitamină C, hiperinsulinismului-insulinorezistenței și mai ales pe modificările protrombogene: creșterea fibrinogenului, a inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-I), a factorilor de coagulare, a modificărilor plachetare și prostaglandinelor.²²

În concluzie, rolul LDL apare ca fiind major în ATS. Creșteri importante sunt evident aterogene și studiile terapeutice foarte recente au arătat eficacitatea diminuării LDL în prevenirea bolilor cardiovasculare. Un număr important de studii au arătat clar mecanismul prin care LDL favorizează procesul aterogen. Rolul HDL apare și el bine demonstrat. Rolul aterogen a Lp(a) pare admis, împotriva cătorva contradicții existente între studii. Câteva date răzlețe nu sunt prea încurajatoare în ceea ce privește beneficiul așteptat de la o scădere a acestei lipoproteine, dat fiind faptul că rolul ei fiziologic este total necunoscut. În fine, problema trigliceridelor rămâne complexă cu o implicare a particulelor "remnante".

Evaluarea rolului acestor lipoproteine, în special a LDL, nu poate fi izolată din contextul său. În consecință, impactul creșterii sale variază major în funcție de diferiți parametri, cum ar fi mecanismul de producere a bolii sau statusul vascular al pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. ALAUPOVIC P, BEKAERT ED, KOREN E - *Isolation, characterization and quantitation of subclasses of plasma lipoproteins defined by their apolipoprotein composition*, in: Lenfant C, Albertini A, Paoletti R (eds): *Biotechnology of Dyslipoproteinemias: Applications in Diagnosis and Control*, Raven Press, New York, 1990, 179-188.
2. BRADLEY WA, GIANTURCO SH - *Triglyceride-rich lipoproteins*, J Intern Med, 1994, 236:33-39.

3. BROWN MS, GOLDSTEIN JL - *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*, Science, 1986, 232:34-46.
4. BRUCKERT E, THOMAS D - *Les hypercholestérolémies*. John Libbey Eurotext, London, 1997, 25-38.
5. BRUCKERT E, TURPIN G - *Les apolipoproteins*, Conc Med Paris, 1989, 111:271-274.
6. CHAPMAN MJ, HUBY T, NIGON F - *Lipoprotein (a): implication in atherothrombosis*, Atherosclerosis, 1994, 110:69-75.
7. CHISOLM III GM - *Oxidized lipoproteins*, in: Kreisberg RA, Segrest JP (eds): *Plasma Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, Blackwell Sc Publ Boston, 1992, 201-222.
8. CORSINI A, BERNINI F, VERGANI C - *HDL-physiopathology and clinical relevance*, Atherosclerosis, 1992, 92:261-264.
9. CUCUIANU M, PLEȘCA ML - *Metabolismul lipidelor și ateroscleroza*, în: Cucuianu M, Crișnic I, Pleșca-Manea L (ed): *Biochimie clinică-fundamentare fiziopatologică*, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1998, 15-75.
10. DAMMERMAN R, BRESLOW JL - *Genetic Basis of Lipoprotein Disorders*, Circulation, 1995, 91:505-512.
11. DANIEL JR, BREWER HB JR - *Lipoprotein (a)-Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein*, JAMA, 1992, 267.
12. DAVIGNON J - *Apolipoprotein polymorphism, dyslipidemia and atherosclerosis*, Nutr Metab Cardiovasc Dis, 1991, 1:53-56.
13. DAVIS RA - *Lipoprotein structure and secretion*, in: Vance DE, Vance J (eds): *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Elsevier Sc. Publ, Amsterdam, 1991, 403-426.
14. FEHER MD, RICHMOND W - *Lipids and Lipid Disorders*, Mosby-Wolf, Chicago, 1997.
15. FRAYN KN - *Metabolic Regulation- a human perspective*, Postland Press, London, 1997, 197-218.
16. FREEMAN MW - *Macrophage scavenger receptors*, Current Opinion in Lipidology, 1994, 5:143-148.
17. FRÖHLICH JJ - *Lipoprotein (a) and metabolic heterogeneity of LDL*, Arterioscler and thromb, 1993, 13:324-327.
18. GOROG P, KOVACS IB - *Lipid peroxidation by activated platelets: A possible link between thrombosis and atherogenesis*, Atherosclerosis, 1995, 115:121-128.
19. GOTTO M - *Hypertriglyceridemia: risks and perspectives*, Am J Cardiol, 1992, 70:19-25.
20. GRIFFIN BA, PACKARD CJ - *Metabolism of VLDL and LDL subclasses*, Current Opinion in Lipidology, 1994, 5:200-206.
21. HANCU N - *Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală*, Ed InfoMedica, București, 1998, 81-166.
22. HANCU N, VEREȘIU IA - *Diabetul Zaharat, Nutriția, Bolile Metabolice*, Ed Național, 1999, 151-211.
23. INNERARETY TL, WEISGRABER KH, RALL SC - *Functional Domains of Apolipoprotein E and Apolipoprotein B*, Acta Med Scand, 1987, 715:51-59.
24. KEESLER GA, LI Y, SKIBA PJ - *Macrophage foam cell Lp (a)/Apo(a) receptor*, Arterioscler and Thromb, 1994, 14:1337-1345.
25. KORTLANDT W, VAN RIJN HJM, ERKELENS DW - *Glycation and lipoproteins*, Diab Nutr Metab, 1993, 6:231-239.
26. KOSTNER GM - *Interaction of Lp (a) and of Apo (a) with liver cells*, Arterioscler and Thromb, 1993, 13:1101-1109.
27. KRAUSS R - *Dense Low Density Lipoproteins and Coronary Artery Disease*, A Symposium, Atherothrombosis, 1995, 75:53-57.
28. LAWN RM - *Lipoprotein (a) in heart disease*, Scientific American, 1992, 266:26-32.
29. MBEWN AD, DURRINGTON PN - *Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis*, Atherosclerosis, 1990, 85:1-14.
30. OLSSON AG - *Oxidized lipoproteins and the role of antioxidants in treatment and prevention of atherosclerosis*, Lipid Review, 1995, 9:1-5.
31. PANASENKO OM, SERGIENKO VI - *Free-radical modification of blood lipoproteins and atherosclerosis*, Biol Med, 1994, 7:323-364.
32. PRE J - *Radicaux libres et peroxydation lipidique- aspects biologique generaux*, Sem Hop Paris, 1992, 68:1430-1437.
33. SALA P, ROCABRUNA EL - *Dislipidemias Y prevencion secundaria de la arteriosclerosis*, Med Clin Barcelona, 1990, 95:615-617.
34. SCHMITZ G, ORSO E, ROTHE G - *Scavenging, signaling and adhesion coupling in macrophages: implications for atherogenesis*, Current Opinion in Lipidology, 1997, 8:287-300.
35. SILVERMAN DI, GINSBURG GS, PASTERNAK RC - *High-density Lipoprotein Subfractions*, Am J Med, 1993, 94:636-645.
36. SKINNER ER - *High-density lipoprotein subclasses*, Current Opinion in Lipidology, 1994, 5:241-247.
37. THOMPSON GR, NAUMOVA RP, WATTS GF - *Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver*, J Lipid Res, 1996, 37:439-447.
38. TURPIN G - *Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies?* Impressions Dijon, 1991, 31-54.
39. TURPIN G - *Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies?* Impressions Dijon, 1997, 52-61.
40. TURPIN G, BRUCKERT E - *Aspects genetiques et physiopathologiques des dyslipoprotéinémies atherogenes*, Rev Med Interna, 1990, 11:478-484.

Approach to the patient with malabsorption

Daniela E. Dobru

Termenul de malabsorbție se referă la absorbția anormală, de regulă deficitară, a nutrimenților iar termenul de maldigestie denotă hidroliza anormală a nutrimenților sau moleculelor alimentare. În practică cele două procese sunt inextricabile, astfel încât termenul de malabsorbție este utilizat global, în sens comprehensiv, pentru toate condițiile asociate cu o digestie sau absorbție anormală. Sindromul de malabsorbție cuprinde un grup amplu de afecțiuni cu manifestări clinice variate. Articolul de față trece în revistă mecanismele care stau la baza malabsorbției, evaluarea pacienților cu această patologie, investigațiile necesare și principiile de abordare clinică.
Cuvinte cheie: malabsorbție, maldigestie

The term malabsorption refers to defective mucosal absorption of nutrients, and maldigestion denotes impaired nutrient hydrolysis. Although this distinction reflects an appreciation of the underlying pathophysiology, the digestive and absorptive processes are so inextricably linked that, in clinical practice, malabsorption is usually used as a global term to encompass all aspects of impaired digestion and absorption. A wide range of disease processes may cause malabsorption and the clinical manifestations may be highly varied. In this article we consider the mechanisms that may underline malabsorption, the clinical assessment of patients presenting with malabsorption, the test available for investigation and the general principles of management.
Key words: malabsorption, maldigestion

Definitions

Maldigestion: impaired breakdown of nutrients (carbohydrates, protein, fat) to absorbable split-products (mono-, di-, or oligosaccharides; aminoacids; oligopeptides; fatty acids; monoglycerides).^{1,6}

Malabsorption: defective mucosal uptake and transport of adequately digested nutrients including vitamins and trace elements.

Note: Digestive and absorptive processes are so inextricably linked, that a third term, malassimilation has been coined in order to reflect this situation. Despite these distinctions, reflecting the underlying pathophysiology, malabsorption is still widely used as the global term for all aspects of impairment of digestion and absorption.⁴

Mechanisms of Malabsorption:

The integrated processes of digestion and absorption can be described in three phases:

- Luminal Phase
- Mucosal phase
- Removal phase

During the luminal phase, dietary carbohydrates, proteins and fats are hydrolysed and solubilized, depending largely on pancreatic and biliary secretions. During the mucosal phase, final hydrolysis and uptake of saccharides and peptides takes place and lipids taken up by epithelial cells are processed and packaged for cellular export. During the removal phase, the absorbed nutrients enter the vascular or lymphatic circulation. Disturbances of the absorptive process can take place in each of these three phases and an understanding of the normal absorptive process will help a great deal to understand causes and consequences of malabsorption and thus guide us in designing an appropriate differential diagnostic strategy.^{1,7,8,5}

Diagnostic approach to malabsorption

The presentation of malabsorption varies considerably and may range from severe steatorrhea and massive loss of weight at one side to very discrete changes in hematological or biochemical laboratory tests found incidentally on the other side.

Presentation and diagnostic hints

From a practical point of view the ultimate goal of the diagnostic approach is to find or to rule out a disease or condition which causes malabsorption and it is less important to prove the presence of malabsorption per se.⁶

¹Disciplina Medicină Internă III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Daniela E. Dobru, Compartimentul de Gastroenterologie, Clinica Medicală IV, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu-Mureș

In the more severe cases, diarrhea and weight loss are typical leading signs; however, in less severe or oligosymptomatic forms of malabsorption it may be difficult to suspect malabsorption as a possible cause of the patient's problems. It is therefore important to listen carefully to the patient, particularly to complaints of frequent soft stools, abdominal discomfort, unexplained loss of weight, fatigue, decreasing strenght, unexplained skin alterations, pain in the bones. A summarizing correlation between clinical symptoms, signs, and laboratory findings is shown in table 1.^{1,6,9}

Additional diagnostic hints

In addition to the clinical and laboratory signs and symptoms in table I, other diagnostic hints can be provided by:

- history of previous surgery of the GI-tract
- partial or total gastrectomy
- small bowel resections (jejunum?, ileum?, extent of resection?, ileocecal?)
- partial or total resection of the pancreas
- history of chronic pancreatitis
- history or evidence of chronic cholestasis
- history of irradiation treatment.

Some diseases associated with malabsorption are found more frequently in families:

- celiac disease
- Crohn's disease

- mucoviscidosis or cystic fibrosis
- disaccharidase deficiencies (lactase)

For this reason it is important to carefully explore the family history.

Clinical examination may reveal some of the findings shown in table I, however, none of these findings are specific for malabsorption only. So-called routine laboratory examination may give additional hints, such as anemia (micro- or macrocytic?), diminished serum concentrations of iron, ferritin, calcium, magnesium, total protein, albumin, cholesterol and prothrombin time. If the case history, clinical examination or routine laboratory profile raises suspicion of a possible malabsorptive disorder, one should also examine the stool as for instance gross steatorrhea can be recognized macroscopically and additional information may be gained about stool volume and the presence of parasites

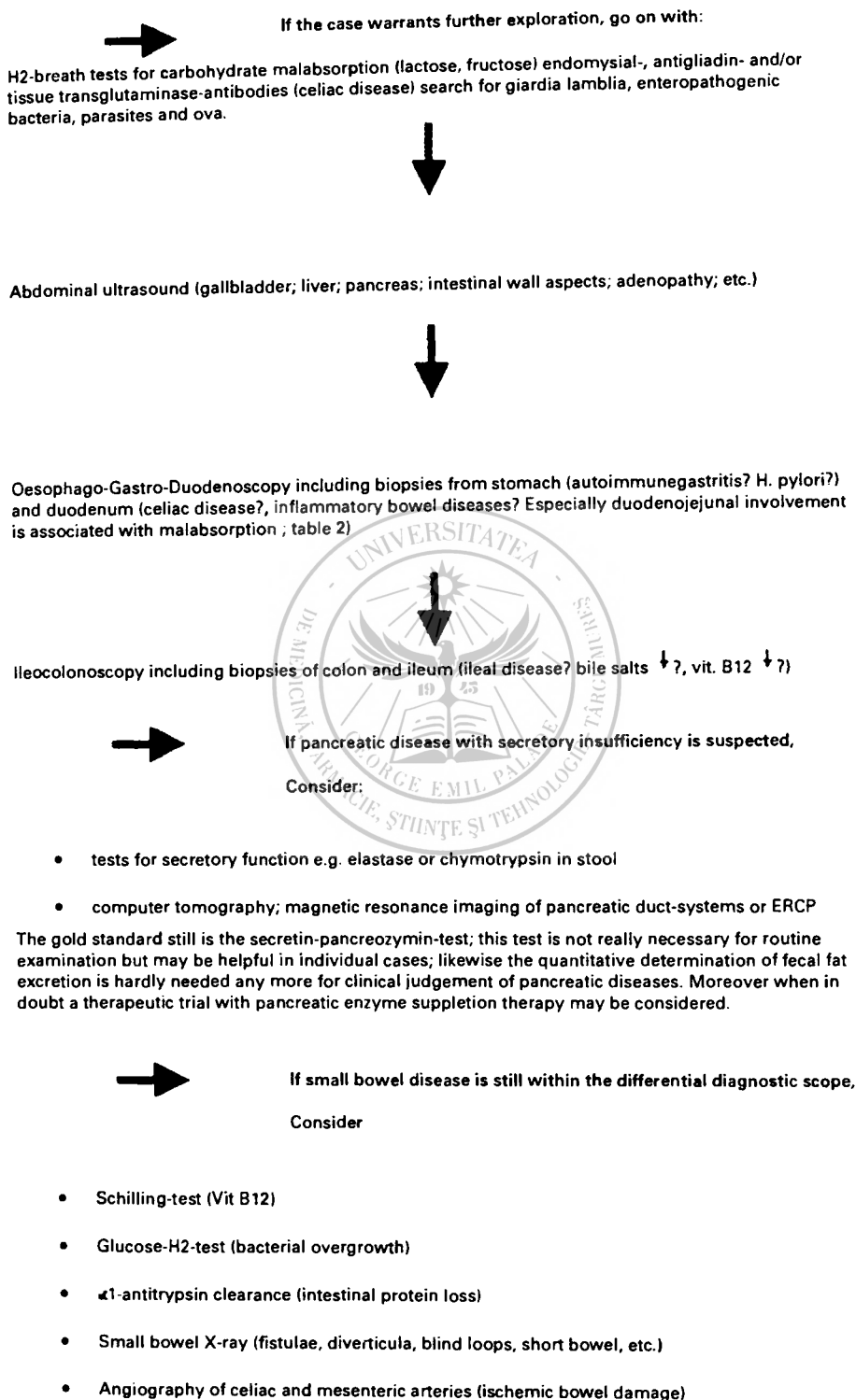
Malabsorption: diagnostic approach

Prior to the development of advanced endoscopic and imaging techniques for abdominal organs (ultrasound, endosonography, X-ray, computed tomography, magnetic resonance imaging, etc.) functional testing for the digestive activities of gastric juice, bile and pancreatic secretion and for the capacity of intestinal absorption of numerous nutrients had a prominent place in the diagnostic approach to

Table I. Clinical and laboratory findings in malabsorption

Signs and Symptoms	Laboratory findings	Malabsorbed nutrient
diarrhea	stool weight ↑, serum potassium ↓	water, electrolytes
steatorrhea	fecal fat ↑, serum cholesterol ↓	dietary lipids, bile acids
weight loss	fecal fat ↑, fecal chymotrypsin or elastase ↓, xylose-test ↓	fat, carbohydrates, protein
anemia	serum iron ↓, red blood count hypochromic, microcytic	iron
pernicious anemia, glossitis	red blood count hyperchromic, megaloblastic; Schilling-test abnormal	vitamin B12, folic acid
pain in limbs and bones	osteoporosis, osteomalacia	potassium, magnesium
pathologic bone fractures	calcium ↓, alkaline phosphatase ↑	calcium, vitamin D, protein; aminoacids
Chvostek-sign	X-ray film, prothrombin-time ↑	vitamin K, vitamin C
signs of bleeding, easy bruising, petechial hemorrhage	total protein ↓, serum albumin ↓, fecal a1-antitrypsin-clearance ↑	protein
edema (intestinal protein loss)	abdominal X-ray, sonography	carbohydrates
abdominal distention, gas	glucose H2-breath-test	
lactose intolerance	lactose-H2-breath-test ↑, intestinal mucosal lactase ↓	lactose
peripheral neuropathy	nervous function ↓	vitamins B1,B6,B12
hyperkeratosis, parakeratosis, acrodermatitis	retinol-, zinc-serum levels ↓	vitamin A, zinc
night blindness	serum retinol ↓	vitamin A

Table II. Diagnostic significance of small bowel biopsy



malabsorption. This situation has changed and today for practical reasons it is not recommended to apply a multitude of tests in every patient with suspected malabsorptive disorder. Instead the diagnostic approach aims primarily to establish a diagnosis of underlying diseases rather than to prove or exclude a "malabsorption syndrome".⁶

The following diagnostic algorithm is based on practical experience and arbitrarily integrates pathophysiological concepts, modern function tests and morphological investigations.¹⁷

DIAGNOSTIC ALGORITHM

Take careful history including drug intake, travelling and special foods, drinks or sweets

Consider family history

Notice hints for malabsorption from physical examination

Look at stool for volume, appearance, admixtures of mucus, blood, parasites

Draw blood for screening laboratory examination to find additional hints

Comments on the diagnostic algorithm

The quantitative determination of fecal fat excretion is generally accepted as an adequate global test for malassimilation. This test is not readily available however, as most hospitals and laboratories find it unpleasant to work with a 3 day complete collection of feces and the test depends on the ingestion of a defined diet high in fat over a period of 5 - 6 days by the patient. This test is not needed in most instances, as nowadays diseases of the pancreas, the small intestine and other

more complex situations can be diagnosed by other techniques, mentioned in the diagnostic algorithm. More recently near-infrared spectrometry has been suggested as a new, rapid and accurate method for measuring fecal fat which correlates well with fecal fat determination.^{7,8} The acid steatocrit method has been proposed as an other useful test for the screening and monitoring of patients with steatorrhea. If the presence of celiac disease is suspected, the determination of antibodies to endomysium, tissue transglutaminase or gliadin is now generally recommended in addition to or prior to duodenal mucosal biopsy.^{2,5,6}

Hydrogen breath tests (lactose, fructose, glucose) are now readily available and widely used to check for carbohydrate malabsorption by the small intestine. These tests for lactose or fructose malabsorption or for bacterial overgrowth (glucose) are well established.^{6,5}

Stool examinations are particularly helpful in the search for parasites, bacteria or fecal (occult) blood excretion; a positive test for fecal blood can provide indirect evidence of possible inflammatory or neoplastic processes in the gastrointestinal tract.^{6,3,4}

If small bowel disease is suspected, gastro-duodenoscopy is an appropriate procedure to examine the proximal part of the small bowel whereas ileocolonoscopy is a suitable technique to examine the distal part of the small bowel.⁶ When biopsies are taken from these two ends of the small bowel histological and additional work up of these biopsy specimens may help to establish diagnoses summarized in table II.

Endoscopic forceps biopsies are usually sufficient for diagnostic evaluation and the use of intestinal suction biopsy (single or multiple suction biopsies) without endoscopic control is no longer necessary.⁵

The examination of the entire small bowel is best done by X-ray. The Enteroclysis method is a well-established procedure. With this technique it is possible to find inflammatory or neoplastic morphologic changes of the small bowel in those areas, which can not be reached easily by duodenoscopy or colo-ileoscopy. Another important finding that can be revealed by this X-ray technique is the presence of intestinal diverticula, which may give rise to bacterial overgrowth syndromes.

Finally, while there are many different function tests for different parts of the small bowel they are generally not very sensitive and especially the tests for more specific functions of the ileum like the Schilling test are positive only if more than 50 cm of ileum has been put out of function (for instance as a result of resection or of major inflammatory processes).^{7,8,5}

As mentioned, the insufficient exocrine function of the pancreas can also be a major cause of malabsorption. Practical non-invasive indirect tests to assess excretory pancreatic insufficiency should start with quantitative measurement of fecal excretion of chymotrypsin or elastase.

The sensitivity and specificity of these tests are in the order of 60 - 90% and this of course may be a problem in the individual case - especially in mild pancreatic insufficiency.^{3,5}

Table III

Supportive diagnostic evidence or proof of
• Celiac disease
• Tropical sprue
• Collagenous sprue
• Whipple disease
• Parasites
• Eosinophilic Enteritis
• Primary intestinal Lymphoma
• Primary intestinal Lymphangiectasis
• Imuno Deficiency Syndrome
• A-b-lipoproteinemia
• Other findings

There are a few additional non-invasive tests that deserve mentioning such as the Bentiromide (PABA)-test or the Pancreolauryl test. Both tests are well established although of limited value in patients with minor degrees of pancreatic insufficiency. If for any reason the investigation of pancreatic exocrine function is deemed appropriate in a specific patient, then intubation studies involving placement of a nasoduodenal tube and stimulation of pancreatic secretion by i.v. administration of secretin and pancreozymin are considered the gold standard for sensitive and specific determination of pancreatic exocrine secretion capacity. This test usually is performed in research centers rather than on a clinical ward. Therefore, like quantitative fecal fat excretion, the secretin pancreozymin or the Lundh test are not generally available in a clinical hospital setting. In most cases both tests are not needed from a clinical point of view.^{2,6}

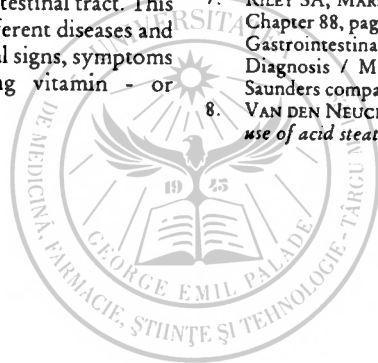
CONCLUSIONS

Maldigestion, malabsorption and malassimilation are synonym terms describing insufficient nutrient uptake and utilization by the gastrointestinal tract. This syndrome can be caused by many different diseases and may lead to a wide spectrum of clinical signs, symptoms and biochemical findings including vitamin - or nutrient deficiency syndromes.^{5,7}

When assessing this situation it is important to keep in mind, that it is less meaningful to prove the existence of a malabsorption syndrome and that instead emphasis should be put on defining an underlying disease entity which then provides the basis for appropriate counselling and treatment.

BIBLIOGRAPHY

1. BAI JC - *Malabsorption syndromes*. Digestion 1998; 59:530-546
2. BOHMER CJ, TUYNMAN HA - *The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; 8:1013-1016
3. KRYNICKY BR, ZUCKER LS - *Accuracy of measurement of dual-isotope Schilling test urine samples: a multicenter study*. J Nucl Med. 1995; 36:1659-1665
4. LOSER C, MOLLGARD A, FÖLSCH UR - *Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test*. Gut 1996; 39: 580-586.
5. MURPHY T, HUNT RH, FRIED M, KRABSHUIS JH - *World Gastroenterology News*, 1998, 8, supplement, 1-8
6. NAKAMURA T, TAKEUCHI T, TERADA A, ET AL - *Near-infrared spectrometry analysis of fat, neutral sterols, bile acids, and short-chain fatty acids in the feces of patients with pancreatic maldigestion and malabsorption*. Int J Pancreatol. 1998; 23:137-143
7. RILEY SA, MARSH MN - *Maldigestion and Malabsorption*; Chapter 88, pages 1501-1522, In: Sleisenger and Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology / Diagnosis / Management, 6th Edition, Volume 2, W.B. Saunders company 1998
8. VAN DEN NEUCKER A, PESTEL N, TRAN TM, ET AL - *Clinical use of acid steatorrhea*, Acta Paediatr. 1997; 86:466-469



Stabilirea perioadei de valabilitate a microsferelor de gelatină cu diclofenac sodic

Adriana Ciurba, Adriana Popovici

Determinarea stabilității microsferelor de gelatină cu diclofenac sodic s-a efectuat pe baza testelor de îmbătrânire accelerată, probele păstrându-se la diferite temperaturi: 35°C, 40°C și 50°C timp de trei luni. S-a calculat constanta de viteză a degradării la fiecare din aceste temperaturi și perioada de timp în care conținutul în diclofenac sodic scade la 90% din valoarea inițială declarată. Rezultatele obținute indică o perioadă de valabilitate de doi ani pentru microsferile preparate. Cuvinte cheie: microsfere de gelatină, valabilitate, diclofenac sodic

Sodium diclofenac gelatine microspheres stability was determined by fast ageing tests, samples were kept three months at 35°C, 40°C and 50°C. Degradation speed constant was figured out in each of these temperatures and also the period in which the sodium diclofenac content decrease at 90% of initial value. The results shows two years validity term for microspheres.

Key words: gelatine microspheres, valability, sodium diclofenac

In mod normal, determinarea stabilității ar trebui să se realizeze prin supunerea produsului în condiții normale de păstrare, observând modificările care survin prin determinarea periodică a conținutului în principii active.¹

Această metodă este deosebit de sigură dar nu poate fi aplicată în cadrul industriei de medicamente datorită timpului prea lung de observație de care are nevoie, care este incompatibil cu ritmul alert al introducerii în terapeutică de noi substanțe medicamentoase și de noi forme farmaceutice. Pentru a putea rezolva acest inconvenient stabilitatea se determină cu precizie substituind factorul timp cu factorul temperatură și aplicând legile fizico-chimice clasice ale cineticii de reacție. Aceste teste accelerate de degradare sunt numite și teste de îmbătrânire accelerată sau artificială. Corelând viteza de reacție cu temperatura se poate calcula viteza de descompunere a unui medicament la temperatura obișnuită, stabilindu-i astfel termenul de valabilitate.²

Un medicament poate fi utilizat doar în perioada de valabilitate, perioadă în care el trebuie să întrunească

toate condițiile de calitate care i-au fost conferite la preparare. Se admite faptul că în perioada de valabilitate concentrația substanței medicamentoase trebuie să rămână între limitele specificate dar să nu coboare cu mai mult de 10%, cu condiția ca producția de degradare ai substanței medicamentoase să nu fie toxică.

Cu toate că testele de îmbătrânire accelerată nu reproduc condițiile normale de conservare ale medicamentului, ele sunt utile pentru stabilirea primului termen de conservare, din faza de elaborare a acestuia.

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale:

-microsfere de gelatină cu diclofenac sodic având dimensiuni cuprinse între 315-500 mm, reticulate timp de 24 de ore

-soluție alcalină de pancreatină

-etuve 50 ITM România

Metode:

Probele s-au păstrat timp de trei luni în etuve la următoarele temperaturi: 35°C, 40°C și 50 °C. La diferite perioade de timp s-au prelevat probe și s-au supus răcirii pentru a opri evoluția descompunerii lor. În vederea punerii în libertate a substanței active și a dozării acestuia, microsferile au fost supuse macerării în soluție alcalină de pancreatină la 37°C timp de 24 de ore. Dozarea s-a efectuat spectrofotometric în UV la

¹Disciplina de Tehnologie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Disciplina de Tehnologie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

Tabelul I. Cantitatea de diclofenac sodic (%) nedegradată în microsfele

Timp (zile)	Cantitatea de diclofenac sodic (%)		
	35°C	40°C	50°C
14	99,62	99,59	99,47
28	99,51	99,37	99,28
42	99,02	98,90	98,77
56	98,84	98,67	98,40
70	98,60	98,39	98,02
84	98,43	97,90	97,34
98	98,14	97,55	96,92

276 nm. Cantitatea de diclofenac sodic s-a raportat procentual la conținutul inițial de diclofenac sodic în microsfele.

Valorile experimentale ale concentrației de diclofenac sodic găsite la diferite intervale de timp de păstrare la temperaturile menționate s-au reprezentat în grafic semilogaritm în funcție de timp și s-a calculat constanta de viteză a degradării la fiecare din aceste temperaturi.

S-a reprezentat grafic valoarea constantelor de viteză în funcție de inversul temperaturii absolute la care s-au menținut probele. Dreapta regresiei liniare a punctelor respective s-a extrapolat la temperatura camerei pentru a găsi valoarea constantei de viteză a degradării la această temperatură.

Perioada de timp în care conținutul de diclofenac sodic scade la 90 % din valoarea inițială declarată ($t_{90\%}$) se calculează cu ajutorul relației:

$$t_{90\%} = \ln 90 / k = 0,105 / k$$

unde k este constanta de viteză a degradării diclofenacului sodic la temperatura camerei conform unei cinetici de ordinul întâi.

Energia de activare a procesului se poate calcula din panta dreptei obținută prin reprezentarea grafică a curbei lui Arrhenius care evidențiază faptul că variația $\ln k$ față de $1/T$ este liniară, cu o pantă = $(-E_a/R)$.

Din această dreaptă se poate determina E_a , cunoscând valoarea pantei.

REZULTATE

Cantitățile de diclofenac sodic regăsite în microsfele la dozarea efectuată la intervale de 14 zile pe parcursul a trei luni, timp în care microsfelele au fost supuse unui șoc termic la diferite temperaturi, sunt prezentate în tabelul I.

La sfârșitul celor 98 de zile de studiu microsfelele de gelatină supuse analizei în urma îmbătrânirii accelerate au prezentat o scădere a conținutului în substanță activă față de cel inițial cu 1,86 % la probele păstrate la 35°C, cu 2,45 % la cele păstrate la 40°C și cu 3,08 % la cele supuse șocului termic la 50°C. Cantitatea de substanță activă rămasă nedegradată scade odată cu creșterea temperaturii așa cum se observă din figura 1.

În vederea calculării constantelor de viteză ale reacțiilor de degradare la cele trei temperaturi sunt prezentate în figura 2 drepte de regresie liniară și

ecuațiile acestora pentru concentrațiile de diclofenac sodic din probele supuse testului de îmbătrânire accelerată.

În tabelul II sunt prezentate valorile constantelor de viteză a degradării diclofenacului sodic supus stresului termic, iar în figura 3 sunt reprezentate valorile logaritmulor constantelor de viteză a degradării în funcție de inversul temperaturilor absolute. Din ecuația de corelare a dreptei se poate calcula valoarea

Tabelul II. Constantele de viteză ale degradării diclofenacului sodic la diferite temperaturi

Temperatura (°C)	$k \cdot 10^4$ (zile ⁻¹)
35	2,1
40	2,3
50	3,1

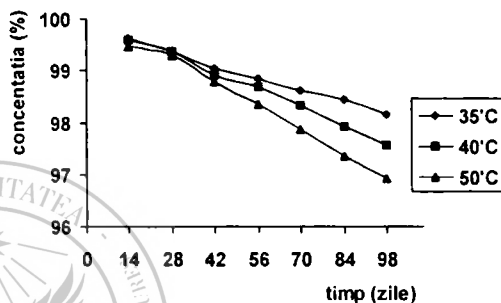


Figura 1. Curbele de termodegradare ale diclofenacului sodic din microsfele de gelatină

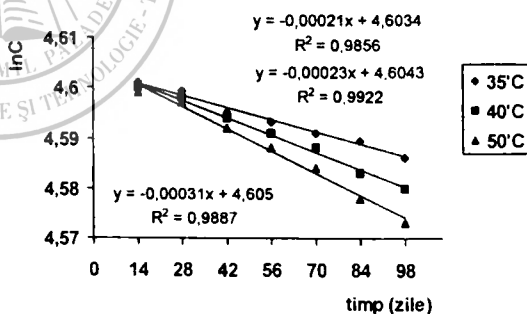


Figura 2. Drepte de regresie pentru concentrațiile de diclofenac sodic din microsfele

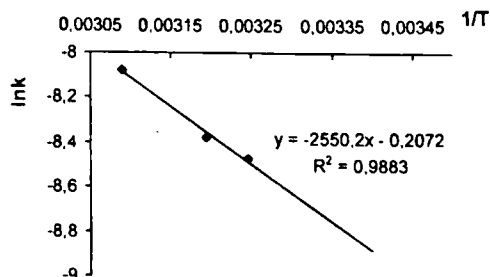


Figura 3. Dependența liniară a logaritmulor constantelor de viteză a degradării în funcție de inversul temperaturii

logaritmului constantei de degradare la 20°C și prin inversarea funcției logaritmice se va obține valoarea constantei de degradare la 20°C.

$$\text{La } 20^{\circ}\text{C} (T=293^{\circ}\text{K}) \quad \ln k = -8,87788$$

$$\text{iar } k_{20} = 1,39 \cdot 10^{-4} \text{ zile}^{-1}$$

Perioada de timp în care conținutul în diclofenac sodic scade la 90 % din valoarea inițială se calculează cu ajutorul relației:

$$t_{90\%} = 0,105/k = 755 \text{ zile} \approx 2,06 \text{ ani}$$

Cunoscând că panta dreptei = $(-E_a/R)$ iar R = constanta gazelor ideale, din panta dreptei din figura 57 se poate calcula energia de activare a procesului:

$$E_a = 21,19 \text{ kJ/mol}$$

E_a obținută este apropiată de cea prezentată în literatură ($E_a = 21,25 \text{ kJ/mol}$) și are o valoare ridicată, ceea ce indică faptul că procesul de degradare este un proces lent.

CONCLUZII

În urma studiului stabilității diclofenacului sodic din microsferile de gelatină realizat prin testul de îmbătrânire accelerată s-a constatat că procesul de degradare a diclofenacului sodic din microsferile este un proces lent, conducând la degradarea a 10% din conținutul în substanță activă într-o perioadă de aproximativ 2 ani, fapt confirmat și de valoarea ridicată a energiei de activare.

Deși degradarea diclofenacului sodic din microsferile studiate este un proces lent se recomandă ca acestea să fie conservate la temperaturi care să nu depășească 25°C.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Arab guidelines on stability testing of pharmaceutical products 1995 - The arab union of the manufacturers of pharmaceutical and medical appliances (AUPLAM)
2. *** ICH. Harmonised Tripartite Guideline - Stability testing of New Drug Substances and Products, 1993
3. *** ICH. Technical Coordination - The European Agency for Evaluation of Medicinal Product - Photostability Testing, Consensus Guideline, Step 4, 1996



Interacțiunea tramadolului cu unii blocați ai canalelor calciului în testul plăcii încălzite

Sorina Cucuiet, Gh. Feszt, Marioara Monea

Autorii au cercetat interacțiunea antinociceptivă a tramadolului cu doi blocați ai canalelor calciului (BCC) – verapamilul și nifedipina - în experiențe efectuate pe șoareci, folosind testul plăcii încălzite. Urmărirea interacțiunii a fost justificată, având în vedere datele referitoare la acțiunea antinociceptivă proprie a BCC, și mai ales acțiunea lor potențializatoare asupra analgeziei indusă de opioide. Tramadolul, un analgezic, agonist slab la nivelul receptorilor opioizi, este dotat cu activitate monoaminergică, inhibând recaptarea neuronală a serotoninei și noradrenalinei. Rezultatele au demonstrat că, spre deosebire de alte opioide, asocierea tramadolului cu BCC în dozele folosite nu a potențat efectul acestuia, producând o scădere nesemnificativă a efectului. Lipsa unui sinergism potențializator se poate datora faptului că în mecanismul complex de acțiune al tramadolului influențarea sistemului monoaminergic antinociceptiv descendent are o pondere mai mare decât activarea receptorilor opioizi. În practică nu este recomandabilă asocierea tramadolului cu BCC pentru tratamentul durerii. Cuvinte cheie: blocații canalelor calciului, tramadol, analgezie

The authors studied through experiments performed on mice the antinociceptive effect of the association of tramadol and two calcium channel blockers (CCBs) – verapamil and nifedipine – using the hot plate test. The study was justified because CCBs exert any analgesic action and potentiate the effect of some analgesics, especially of opioids. Tramadol is an analgesic with very low agonist activity on opioid receptors and has monoaminergic activity, inhibiting the neuronal re-uptake of serotonin and noradrenaline. Our results showed that CCBs in the used doses did not influence significantly the analgesic effect of tramadol. The lack of a synergic interaction suggests that in the analgesic activity of tramadol, its influence on monoaminergic neurotransmission is more important than the action on opioid receptors. It is not recommended to associate tramadol with CCBs in the management of pain release. Key words: calcium channel blockers, tramadol, analgesia

Blocații canalelor calciului (BCC), aplicați pe scară largă în afecțiuni cardiovasculare ca antianginoase, antihipertensive, antiaritmice, au de asemenea interesante acțiuni central-nervoase, printre care oarecare activitate antinociceptivă și potențarea efectului analgezic al opioidelor.^{10,17,23} În ultimii ani a apărut un număr crescând de date bibliografice cu privire la implicațiile în analgezie a acestor medicamente, confirmând și aprofundând primele rezultate din acest domeniu publicate între anii 1984-1986. O serie de cercetări experimentale au precizat că numeroase BCC (verapamil, nifedipină, nimodipină, amlodipină, diltiazem, flunarizină) pot induce analgezie în anumite teste pe animale de experiență, ca testul de

contorsionare, testul plăcii încălzite, testul de retragere a cozii.^{8,10,21,22,23,24,35} Dintre opioide, s-a evidențiat sinergismul potențializator al BCC față de morfină, fentanyl, petidină, pentazocină, butorfanol.^{2,5,10,12,25,31} Mecanismul central - în special spinal - al interacțiunii în cauză a fost demonstrat prin faptul că aceasta s-a obținut și în urma administrării intratecale, respectiv intracerebro-ventriculare a BCC.^{23,25,30}

Clinicienii au constatat, de asemenea, potențarea analgeziei opioide prin asocierea cu BCC, sinergismul fiind valorificat la bolnavi canceroși, postoperator și în durerea cronică.^{3,5,6,7,22,29,33,34} În contradicție, au fost publicate și unele rezultate negative^{14,35,36}, totuși problema merită tot interesul, oferind anumite avantaje. Astfel, un avantaj important al interacțiunii constă nu numai în posibilitatea reducerii dozei de opioid, ci și în ameliorarea selectivității efectului antialgic, întrucât efectele respiratorii și cardiovasculare ale opioidelor nu prezintă aceeași intensificare ca și acțiunea analgezică.

De asemenea, o importanță deosebită poate avea și faptul că dezvoltarea toleranței poate fi scăzută prin combinarea cu BCC, ceea ce poate atenua și simptomele de abstenență.^{5,13,15,19,31, 36,37}

Există de asemenea date, mai puține la număr, referitor la influența sinergică a unor BCC asupra efectului antialgic al antidepresivelor triciclice și al unor analgezice neopioide, ca metamizolul.^{11,12,24}

Având în vedere aceste considerente, în cadrul studiului interacțiunilor tramadolului ne-am propus să cercetăm influența unor BCC asupra efectului acestui analgezic. Cercetarea ni s-a părut motivată prin următoarele: tramadolul prezintă dezavantajul de a avea o activitate antialgică moderată, dar se pretează pentru tratamentul durerilor moderat-severe, acute și cronice, postoperatorii¹; el prezintă totodată un spectru de efecte adverse mai favorabil decât alte opioide și anume un potențial redus de deprimare a respirației, de instalare a dependenței și de producere a constipației. Tramadolul^{20,38}, un opioid agonist cu afinitate relativ mică la nivelul receptorilor μ și κ , totodată este dotat cu activitate monoaminergică prin inhibarea recaptării noradrenalinei și serotoninei. Această componentă neopioidă a mecanismului de acțiune oferă spectrul diferit al analgeziei și efectelor adverse mai sus menționat.^{23,26,35}

Prin cercetarea interacțiunii unor BCC – verapamil și nifedipină – cu tramadol asupra nocicepției ne-am străduit să verificăm dacă există oare un sinergism terapeutic, util între aceste medicamente. În literatura de specialitate nu am găsit referire la această problemă.

MATERIAL ȘI METODE

Experiențele au fost efectuate pe 339 șoareci albi, masculi proveniți de la Biobaza UMF Târgu-Mureș. Ca metodă experimentală de analgezimetrie am utilizat testul plăcii încălzite (hot plate test), care folosește un stimul caloric de contact de 53°C³², reacția nociceptivă fiind reprezentată de lingerea lăbuței animalului.

Se determină timpul de reacție înainte de tratament (timp de reacție inițial, TRI) și după tratament la 30' și 60' (timp de reacție medicamentos, TRM). Efectul antinociceptiv se măsoară prin prelungirea timpului de latență al acestei reacții (în secunde) în urma tratamentelor aplicate. Expunerea animalelor la stimulul nociceptiv a fost limitată la 60 de secunde (cut-off time).

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student cu două probe, calculându-se semnificația statistică a diferențelor dintre efectul placebo și efectul tratamentelor, respectiv cea a diferențelor dintre efectul asocierilor și efectul tratamentelor simple.

Medicamentele au fost administrate pe cale subcutanată în următoarele doze:

-verapamil clorhidric (Knoll): 5; 10 mg / kg corp ,
-nifedipină (Ratiopharm): 10 ; 20 mg / kg corp, în soluție de etanol 18%

-tramadol (Mabron): 10; 15 ; 20 mg / kg corp

-soluție NaCl 0,9%.

În cazul tratamentelor combinate farmaconii asociați au fost administrați concomitent.

REZULTATE

Rezultatele se pot urmări în tabelele I și II.

Tramadolul, la 30' după administrare, în toate dozele folosite a prelungit doar nesemnificativ timpul de reacție (TR) al animalelor în raport cu placebo. La 60' după administrare, prelungirea TR a fost statistic semnificativă față de placebo, fiind de $10,1 \pm 2,9$ sec ($p < 0,02$) după doza de 10 mg/kgc, $12,2 \pm 3,3$ sec ($p < 0,01$) după doza de 15 mg/kgc și $13,7 \pm 4,3$ sec ($p < 0,02$) după doza de 20 mg/kgc.

Dintre BCC, verapamilul atît în doză de 5 cât și 10 mg/kgc a prelungit TR nesemnificativ față de placebo, atît la 30' cât și la 60' după administrare, valorile cifrându-se între $0,5 \pm 1,8$ sec și $5,4 \pm 1,5$ sec.

Tabelul I. Acțiunea antinociceptivă a asocierii unor blocanți ai canalelor calciului și a tramadolului în testul plăcii încălzite

Tratament/Doza (mg/kgc)	Nr. anim.	TRI (sec)	TRM 30' (sec)	TRM 60' (sec)
Placebo	20	$17,2 \pm 1,0$	$21,3 \pm 2,2$	$18,6 \pm 1,2$
Tramadol 10	20	$17,2 \pm 1,2$	$23,6 \pm 2,7$	$27,3 \pm 2,6$
Tramadol 15	20	$18,5 \pm 1,0$	$23,9 \pm 2,3$	$30,7 \pm 3,2$
Tramadol 20	10	$16,9 \pm 1,6$	$24,9 \pm 4,3$	$30,6 \pm 4,0$
Verapamil 5	10	$15,9 \pm 1,4$	$16,4 \pm 1,2$	$21,3 \pm 1,0$
Verapamil 5 + Tramadol 10	25	$17,8 \pm 0,7$	$27,5 \pm 1,9$	$29,1 \pm 2,7$
Verapamil 5 + Tramadol 20	20	$14,0 \pm 0,8$	$24,2 \pm 1,7$	$23,8 \pm 1,4$
Verapamil 10	8	$13,1 \pm 1,4$	$17,4 \pm 0,9$	$14,0 \pm 0,8$
Verapamil 10 + Tramadol 10	40	$16,4 \pm 0,7$	$24,4 \pm 1,6$	$24,5 \pm 1,5$
Verapamil 10 + Tramadol 15	20	$15,6 \pm 1,0$	$21,6 \pm 2,4$	$26,4 \pm 2,2$
Verapamil 10 + Tramadol 20	10	$17,8 \pm 1,0$	$21,0 \pm 1,8$	$29,0 \pm 2,3$
Nifedipină 10	10	$17,7 \pm 1,5$	$18,4 \pm 4,9$	$25,5 \pm 4,9$
Nifedipină 10+ Tramadol 10	10	$18,2 \pm 1,5$	$21,7 \pm 4,8$	$27,0 \pm 4,2$
Nifedipină 20	10	$15,7 \pm 1,4$	$16,7 \pm 2,0$	$15,4 \pm 1,7$
Nifedipină 20+ Tramadol 10	46	$16,0 \pm 0,7$	$27,1 \pm 1,8$	$26,6 \pm 1,8$
Nifedipină 20+ Tramadol 15	20	$16,2 \pm 1,2$	$20,5 \pm 1,3$	$25,3 \pm 2,8$
Nifedipină 20+ Tramadol 20	30	$17,2 \pm 0,8$	$21,6 \pm 1,7$	$27,3 \pm 1,9$

Tabelul II. Analiza statistică a prelungirii timpului de reacție în cazul administrării de tramadol, BCC și combinațiile acestora

Tratament/Doza (mg/kgc)	Nr. anim	ΔTRM 30' (sec)	ΔTRM 60' (sec)	p la 30'	p la 60'
Placebo	20	4,1 ± 2,4	1,4 ± 1,5	-	-
Tramadol 10	20	6,4 ± 2,9	10,1 ± 2,9	NS*	< 0,02*
Tramadol 15	20	5,4 ± 2,5	12,2 ± 3,3	NS*	< 0,01*
Tramadol 20	10	8,0 ± 4,6	13,7 ± 4,3	NS*	< 0,02*
Verapamil 5	10	0,5 ± 1,8	5,4 ± 1,5	NS*	NS*
Verapamil 5 + Tramadol 10	25	9,7 ± 2,0	11,3 ± 2,8	NS*	< 0,01*
Verapamil 5 + Tramadol 20	20	10,2 ± 1,9	9,8 ± 1,6	NS*	< 0,001*
Verapamil 10	8	4,3 ± 1,4	0,9 ± 2,6	NS*	NS*
Verapamil 10 + Tramadol 10	40	8,0 ± 1,7	8,1 ± 1,6	NS*	< 0,01*
Verapamil 10 + Tramadol 15	20	6,0 ± 1,9	10,8 ± 2,4	NS*	< 0,01*
Verapamil 10 + Tramadol 20	10	3,2 ± 2,0	11,2 ± 2,5	NS*	< 0,01*
Nifedipină 10	10	0,7 ± 5,1	7,8 ± 6,9	NS*	NS*
Nifedipină 10 + Tramadol 10	10	3,5 ± 5,0	8,8 ± 6,4	NS*	NS*
Nifedipină 20	10	1,0 ± 2,4	-0,3 ± 4,8	NS*	NS*
Nifedipină 20 + Tramadol 10	46	11,1 ± 1,9	10,6 ± 1,9	< 0,05*	< 0,001*
Nifedipină 20 + Tramadol 15	20	4,3 ± 1,9	9,1 ± 3,1	NS*	< 0,05*
Nifedipină 20 + Tramadol 20	30	4,4 ± 1,9	10,1 ± 2,1	NS*	< 0,01*

Legenda: TRI = timpul de reacție inițial; TRM = timpul de reacție medicamentos; ΔTRM = diferența între TRM și TRI; ES - eroarea standard a mediei; p = probabilitatea; * = testul t' Student versus placebo; ** = testul t' Student pentru tratamentul medicamentos simplu, comparativ cu tratamentul combinat cu BCC

De asemenea, nifedipina în ambele doze administrate (10 și 20 mg/kgc) a prelungit TR în ambele momente ale urmăririi doar nesemnificativ față de placebo, cu valori cuprinse între 0,3 ± 4,8 sec și 7,8 ± 6,9 sec.

În cazul asocierii tramadolului cu verapamil prelungirea TR la 30' după administrare a fost statistic nesemnificativă în comparație cu efectul tramadolului în sine, respectiv cu placebo. La 60', în urma combinației verapamil 5 mg/kgc + tramadol 10 mg/kgc, TR a fost prelungit cu 11,3 ± 2,8 (p < 0,01) statistic semnificativ față de placebo și nesemnificativ față de tramadol. Combinația verapamil 5 mg/kgc + tramadol 20 mg/kgc a prelungit la 60' TR cu 9,8 ± 1,6 sec, statistic semnificativ (p < 0,001) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol.

În urma asocierii verapamilului 10 mg/kgc cu tramadol 10 mg/kgc la 60', TR a fost prelungit cu 8,1 ± 1,6 sec, statistic semnificativ (p < 0,01) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol. În cazul combinației verapamil 10 mg/kgc + tramadol 15 mg/kgc, la 60' TR a fost prelungit cu 10,8 ± 2,4 sec, statistic semnificativ (p < 0,01) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol. În urma asocierii verapamilului 10 mg/kgc cu tramadol 20 mg/kgc la 60' TR a fost prelungit cu 11,2 ± 2,5 sec, statistic semnificativ (p < 0,01) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol.

Asocierea nifedipinei 10 mg/kgc cu tramadol 10 mg/kgc a produs la 30' o prelungire nesemnificativă a TR față de placebo și tramadol. Prelungirea 8,8 ± 6,4 sec TR la 60' a fost de asemenea nesemnificativă atât față de placebo cât și față de tramadol.

În cazul asocierii nifedipinei 20 mg/kgc cu tramadol 10 mg/kgc am obținut următoarele rezultate: la 30' TR a fost prelungit cu 11,1 ± 1,9 sec, statistic semnificativ față de placebo (p < 0,05) și nesemnificativ față de tramadol. La 60', TR s-a prelungit cu 10,6 ± 1,9 sec, statistic semnificativ (p < 0,001) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol. Combinația nifedipină 20 mg/kgc + tramadol 15 mg/kgc, a prelungit TR la 30' cu 4,3 ± 1,9 sec, nesemnificativ atât față de placebo și tramadol. La 60' de minute, TR a fost prelungit cu 9,1 ± 3,1 sec, statistic semnificativ (p < 0,05) față de placebo și nesemnificativ față de tramadol. În urma asocierii nifedipinei 20 mg/kgc cu tramadol 20 mg/kgc, la 30', TR a fost prelungit cu 4,4 ± 1,9 sec, statistic nesemnificativ față de placebo și tramadol. La 60', prelungirea TR cu 10,1 ± 2,1 sec a fost statistic semnificativă (p < 0,01) față de placebo și nesemnificativă față de tramadol.

DISCUȚII

Din rezultatele de mai sus reiese că agenții BCC, la dozele administrate și în testul practicat nu au manifestat efect antinociceptiv propriu, iar în asociere

cu tramadol nu i-au intensificat efectul antialgic; dimpotrivă, verapamilul în doză mare a produs o scădere nesemnificativă a eficacității tramadolului, iar nifedipina, în funcție de raportul dintre dozele administrate, a putut induce atât o ușoară creștere (la 30') cât și o scădere (la 60') a efectului antinociceptiv. Aceste deosebiri, față de rezultatele obținute cu alte analgezice opioide (morfină, petidină, pentazocină, codeină, etc) își găsesc explicația în particularitățile mecanismului de acțiune al medicamentelor cercetate la nivelul nociceptiei.

Verapamilul și nifedipina sunt blocanți ai canalelor de calciu voltaj dependente de tip L. În neuroni, acest tip de canale se găsesc pe membrana pericarioului, alături de canale de tip N, care la rândul lor predomină la nivelul terminațiilor axonale, alături de canale de tip P.⁴ Descoperirea acțiunii antialgice și potențializatoare a BCC a reprezentat o nouă dovadă a implicației metabolismului intraneuronal al ionilor de Ca^{2+} în nocicepție și producerea analgeziei.^{2,27} Opioidul, pe lângă alte mecanisme moleculare (AMPc, K⁺) implicate în analgezie, inhibă influxul de Ca^{2+} , scăzând descărcările neuronale și eliberarea neurotransmițătorilor la nivel somatodendritic. BCC, scăzând permeabilitatea canalelor L contribuie la scăderea concentrației de Ca^{2+} determinată de agonștii opioizi, intensificând analgezia.^{16,9,18,27} Administrarea intracerebroventriculară sau intracisternală a ionilor de Ca^{2+} , antagonizează acțiunea antinociceptivă a opioidelor și a BCC, în timp ce magneziul o intensifică. De notat că, mai recent au fost descoperiți și blocanți selectivi ai canalelor de tip N, din clasa conotoxinelor, cu efect analgezic și neuroprotectiv marcat.^{7,22,30}

Tramadolul, pe lângă alte aspecte, diferă de celelalte opioide prin prezența componentei monoaminergice a mecanismului acțiunii, determinând creșterea concentrației extracelulare de serotonină și noradrenalină la nivelul terminațiilor spinale ale căilor descendente, inhibitorii ale durerii.²⁸ Această acțiune presupune eliberarea monoaminelor neurotransmițătoare în cauză, care la rândul ei este un proces dependent de un influx intraneuronal de calciu. Asocierea cu BCC, diminuând influxul de calciu ar putea favoriza acțiunea agonistă a tramadolului la nivelul receptorilor opioizi, adică producerea analgeziei. Totodată, BCC scăzând pe aceeași cale eliberarea monoaminelor neurotransmițătoare dependentă de influxul de calciu, pot acționa împotriva producerii efectului antinociceptiv. Ca rezultată a ambelor componente ale interacțiunii apare influențarea nesemnificativă a acțiunii analgezice a tramadolului. Rezultatele cercetării de față subliniază deci importanța deosebită a componentei monoaminergice în producerea efectului antialgic al tramadolului, reliefată de alți cercetători prin studii interacțiunilor tramadolului cu agenți adrenergici și serotoninergici.²⁶

Rezultatele prezentate față sugerează că asocierea tramadolului cu BCC nu se pretează pentru utilizare terapeutică.

CONCLUZII

În experiențele de față, efectuate cu testul plăcii încălzite, cei doi blocanți ai canalelor calciului - verapamilul și nifedipina - în dozele folosite nu au evidențiat acțiune antinociceptivă proprie statistic semnificativă. În asociere cu tramadol, spre deosebire de rezultatele obținute cu alte analgezice opioide, BCC folosiți nu au potențat acțiunea antinociceptivă a acestui analgetic, în unele experiențe producându-se chiar o diminuare, statistic nesemnificativă a efectului. Lipsa unui sinergism potențializator s-ar putea datoră faptului că în mecanismul complex de acțiune al tramadolului, creșterea concentrației extracelulare a serotonininei și noradrenalinei are o pondere mai mare decât activarea receptorilor opioizi, iar blocanții canalelor calciului pot diminua eliberarea acestor monoamine neurotransmițătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. ARONSON MD - *Nonsteroidal antiinflammatory drugs, traditional opioids and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain*, Clinical Therapeutics, 1997, 19:420-432.
2. ASSI AA - *The influence of divalent cations on the analgesic effect of opioid and non-opioid drugs*, Pharmacol Res, 2001, 43:521-529
3. BARBOSA LM, GAUTHIER VJ, DAVIS CL - *Bone pain that responds to calcium channel blockers. A retrospective and prospective study of transplant recipients*, Transplantation, 1995, 59:541-544
4. BOSSU JL - *Canaux calciques du systeme nerveux central*, Path Biol, 1993, 42:137-142
5. CARTA F, BIANCHI M, ARGENTON S et al - *Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia*, Anesth Analg, 1990, 70:493-498
6. CHOE H, KIM JS, KO SH et al - *Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery*, Anesth Analg, 1998, 86:786-790
7. COX B - *Calcium channel blockers and pain therapy*, Curr Rev Pain, 2000, 4:488-498
8. DOGRUL A, YEŞİLYURT O, DENİZ G et al - *Analgesic effects of amlodipine and its interaction with morphine and ketorolac-induced analgesia*, Gen Pharmacol, 1997, 29:839-845
9. DOGRUL A, YEŞİLYURT O, İŞİMER A et al - *L-type and T-type calcium channel blockade potentiates the analgesic effects of morphine and selective mu opioid agonist, but not to selective delta and kappa agonist at the level of the spinal cord in mice*, Pain, 2001, 93:61-68
10. FESZT G, LUPȘA RI, RADULY E - *Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide*, Rev Med Farm Tg Mureș, 1992, 38:74-79
11. FESZT G, LUPȘA RI - *Influența medicației blocante a canalelor calciului asupra acțiunii antinociceptive a unor opioide și antidepressive triciclice*, Durerea acută și cronică, 1998, 6:20-41
12. FESZT G, CUCUIET S, LATEAȚA M et al - *Studiul interacțiunii verapamilului cu analgezice opioide și neopioide în testul antinociceptiv cu formalină*, Rev Med Farm Tg Mureș, 1998, 44:409-412
13. GULLAPALLI S, RAMARAO P - *L-type Ca^{2+} channel modulation by dihydropyridines potentiates kappa-opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats*, Neuropharmacology, 2002, 42:467-475
14. HASEGAWA AE, ZACNY JP - *The influence of three L-type calcium channel blockers on morphine effects in healthy volunteers*, Anesth Analg, 1997, 85:633-638

15. HERZ A (ed) – *Opioids I-II. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol.104/I-II, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1993
16. HODOGLUGIL U, GUNEY HZ, SAVRAN B et al – *Temporal variation in the interaction between calcium channel blockers and morphine-induced analgesia*, Chronobiol Int, 1996, 13:227-234
17. KAVALIERS M – *Aggression and defeat-induced opioid analgesia displayed by mice are modified by calcium channel antagonists and agonists*, Neurosci Lett, 1987, 74:107-111
18. KAVALIERS M – *Stimulatory influences of calcium channel antagonists on stress-induced opioid analgesia and locomotor activity*, Brain Res, 1987, 408:403-407
19. KISHIOKA S, KO MC, WOODS JH – *Diltiazem enhances the analgesic but not the respiratory depressant effects of morphine in rhesus monkeys*, Eur J Pharmacol, 2000, 397:85-92
20. LEE CR, MCTAVISH D, SORKIN EM – *Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states*, Drugs, 1993, 46:313-340
21. MARTIN MI, DEL VAL VL, COLADO MI et al – *Behavioral and analgesic effects induced by administration of nifedipine and nimodipine*, Pharmacol Biochem Behav, 1996, 55:93-98
22. MILJANICH GP, RAMACHANDRAN – *Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications*, Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995, 35:707-734
23. MIRANDA HF, PELISSIER T, SIERRALTA F – *Analgesic effects of intracerebroventricular administration of calcium channel blockers in mice*, Gen Pharmacol, 1993, 24:201-204
24. MUTHAL AV, CHOPDE CT – *Modification of tricyclic antidepressant analgesia by calcium channel blockers*, Indian J Physiol Pharmacol, 1993, 37:238-240
25. OMOTE K, SONODA H, KAWAMATA M et al – *Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord*, Anesthesiology, 1993, 79:746-752
26. PINARDI G, PELISSIER T, MIRANDA HF – *Interactions in the antinociceptive effect of tramadol in mice: an isobolographic analysis*, Eur J Pain, 1998, 2:343-350
27. PRADO WA – *Involvement of calcium in pain and antinociception*, Braz J Med Biol Res, 2001, 34:449-461
28. RAFFA RB, FRIEDERICH E, REIMANN W et al – *Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol*, J.Pharmacol Exp Ther, 1993, 267:331-340
29. SANTILLAN R, HURLE MA, ARMIJO JA et al – *Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study*, Pain, 1998, 76:17-26
30. SMITH FL, STEVENS DL – *Calcium Modulation of Morphine-Analgesia: Role of Calcium Channels and Intracellular Pool Calcium*, J. Pharmacol. Exp Ther, 1995, 272:290-299
31. VERMA V, MEDIRATTA PK, SHARMA KK – *Potentiation of analgesia and reversal of tolerance to morphine by calcium channel blockers*, Indian J Exp Biol, 2001, 39:636-642
32. VOGEL GH, VOGEL WH – *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1997, 370
33. VON BORMAN B, BOLDT J, STURM G et al – *Calcium antagonists in anesthesia. Additive analgesia using nimodipine in heart surgery*, Anaesthetist, 1985, 34:429-434
34. WEIZMAN R, PANKOVA IA, SCHREIBER S et al – *Flunarizine analgesia is mediated by mu-opioid receptors*, Physiol Behav, 1997, 62:1193-1195
35. WILDER-SMITH CH, SCHIMKE J, OSTERWALDER B – *Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain*, Ann Oncol, 1994, 5:141-146
36. ZARAUZA R, SAEZ-FERNANDEZ AN, IRIBAREN MJ et al – *A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia*, Anesth Analg, 2000, 91:938-943
37. ZHARROVSKY A, KATAJAMAKI J, SEPPALA T et al – *Morphine-induced analgesia in rats withdrawn from concurrent nimodipine and morphine treatment*, Pain, 1999, 79:217-222
38. *** *Tramadol clorhydrate*, Drugs, 1997, 531-66.

Particularități histopatologice ale carcinoamelor mamare infiltrative lobulare

R. Demian¹, Emöke Horváth², G. Simu²

Scopul studiului: evaluarea particularităților morfolopatologice a carcinoamelor mamare lobulare infiltrative (CLI), în comparație cu carcinoamele ductale infiltrative clasice (CDI), cazuri noi confirmate histologic în județul Mureș, între 1993-2002. **Material și metodă:** S-au utilizat datele aflate în arhiva Clinicii Anatomie Patologică Târgu Mureș. **Determinarea receptorilor steroidieni** s-a efectuat prin metode imunohistochimice. **Rezultate:** CLI se află în creștere numerică și procentuală, corelate negativ cu evoluția CDI. Gradele joase de malignitate semnificativ au fost mai frecvente la CLI versus CDI. CLI prezintă o mai frecventă pozitivitate pentru receptorii progesteronici și simultan pentru receptorii estrogenici și progesteronici. Nu s-au decelat diferențe privitoare la vârsta la diagnostic, mărimea tumorii, invazia axilară. **Concluzii:** CLI, cu incidență în creștere, prezintă față de CDI particularități histopatologice favorabile prognostic și predictiv.

Cuvinte cheie: carcinom mamar lobular infiltrativ

Purpose: to evaluate the pathologic aspects of lobular invasive breast carcinoma (LIC), in comparison with classic ductal invasive breast carcinoma (CDI), at newly diagnosed breast carcinomas, in Mureș county, between 1993-2002. **Patients and method:** There were analysed facts from the records of the Pathologic Clinic, Târgu Mureș. **The steroid receptors were determined using immunohistochemistry.** **Results:** LIC are increasing in both number and percentage, despite CDI. CLI had more frequently low grade, progesteron receptor positivity and simultaneous estrogen and progesteron positivity. There were no differences between LIC and CDI concerning age at diagnosis, tumor size or axillary lymph node status. **Conclusions:** LIC, with an increasing incidence, has favorable features from the prognostic and predictive point of view.

Key words: breast invasive lobular carcinoma

Carcinomul mamar lobular infiltrativ (CLI), denumit și carcinom mamar cu celule mici, se caracterizează microscopic prin celule tumorale mici, rotunde, cu o citoplasmă redusă, care infiltrază țesutul conjunctiv sub forma unor cordoane subțiri, în "șir indian" (variantea clasică, cea mai frecventă apariție). În afara celei clasice, se mai descriu alte variante: alveolară, solidă, tubulo-lobulară, pleomorfă (histiocitoidă) și mixtă (o combinație a formelor mai sus amintite).^{1,2,11} Formele pure de carcinom lobular au un prognostic mai bun decât cele mixte. Tipurile solid și alveolar au un prognostic mai rezervat iar varianta tubulo-lobulară un prognostic superior subtipului clasic.^{6,11}

Frecvența CLI este descrisă diferit, în diverse studii, apreciată la aproximativ 15% din carcinoamele mamare, ocupând locul secund după carcinomul ductal infiltrativ clasic.^{8,16}

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiate, retrospectiv, cazurile noi de carcinom mamar infiltrativ lobular (CLI), diagnosticate între 1993-2002, în Clinica Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență Târgu Mureș. S-au analizat: anul diagnosticului, vârsta la diagnostic, gradul de malignitate, mărimea tumorii, statusul ganglionilor axilari, Indicele Prognostic Nottingham (NPI).⁶ Gradarea CLI a utilizat gradul nuclear (G1, G2, G3).¹¹ Pentru comparație am folosit lotul de carcinoame ductale infiltrative clasice (CDI NOS), nou diagnosticate, în aceeași perioadă, gradate histologic (GI, GII, GIII) după Nottingham Modification of the Scarff-Bloom-Richardson System.^{3,5}

Determinarea receptorilor steroidieni s-a efectuat imunohistochimic, folosind anticorpi monoclonali comercializați de firma DAKO: monoclonal mouse anti-human Estrogen Receptor, clone 1D5, isotype IgG1-kappa, diluție 1/75 (colorație nucleară) și monoclonal mouse anti-human Progesterone Receptor, clone 1A6, isotype IgG1-kappa, diluție 1/100 (colorație nucleară). Ei au fost evaluați la 51 de cazuri CLI; pentru comparație s-a utilizat lotul de carcinoame

¹Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Disciplina Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: R. Demian, Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu nr. 38, 540 139 Târgu Mureș

ductale infiltrative clasice (CDI NOS) testate pentru receptorii steroidieni, în număr de 117 cazuri.

Evaluarea statistică a utilizat chi-test, One Way Anova și corelația Pearson (program statistic de calcul Sigma Stat VERSION 1.0-Jandel Scientific).

REZULTATE

În deceniul 1993-2002 s-au înregistrat 142 cazuri noi de carcinom mamar lobular infiltrativ (CLI), confirmate histopatologic, la pacienți cu domiciliul stabil -la momentul diagnosticului- în județul Mureș. Acestea au reprezentat 12.97% din totalul carcinoamelor infiltrative, 12.59% din totalul carcinoamelor mamare și 12.15% din totalul neoplaziilor mamare nou diagnosticate, pentru aceeași categorie de pacienți, în perioada de timp mai sus menționată. CLI a fost neoplazia mamară aflată, pe locul secund după carcinomul mamar ductal infiltrativ clasic (CDI Not Otherwise Specified-NOS).

Dacă între 1993-1997 se diagnostica 3-4 cazuri noi pe an, începând cu 1998 numărul lor a crescut semnificativ. Astfel, mai mult de 3/4 din totalul cazurilor noi în cei 10 ani aparțin perioadei 1999-2002 (Figura 1)

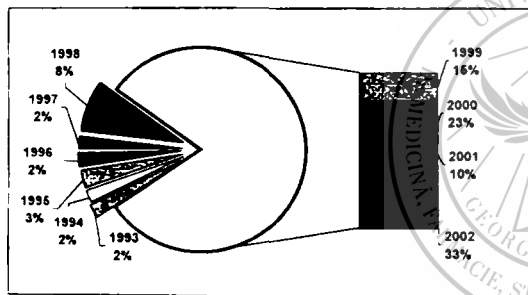


Figura 1. Carcinoame mamare lobulare infiltrative, cazuri noi în perioada 1993-2002

Analizând evoluția procentuală, pe ani, a cazurilor noi CLI (% din carcinomele mamare infiltrative), se remarcă o corelație inversă, semnificativă statistic, între ponderea CLI (în creștere) și cea a CDI NOS (în scădere) (Figura 2).

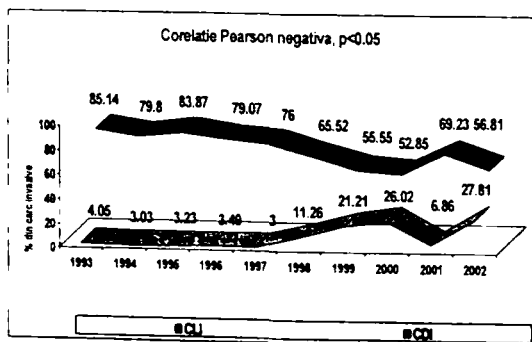


Figura 2. Evoluție procentuală comparativă, carcinoame lobulare infiltrative (CLI) și ductale infiltrative (CDI), între 1993-2002

Subtipul histologic predominant a fost cel clasic (91%), singur sau în combinație cu alte variante histologice. CLI solide au însumat 5%, tubulo-lobularele 2%, alveolarele 1% și CLI pleomorfe 1%, din totalul CLI. Stratificarea prognostică histologică, după schema propusă de Blamey și colab³, împarte cazurile analizate în: prognostic excelent 2%, bun 58%, intermediar 58% și nefavorabil 6%. Nu am remarcat diferențe semnificative între ani, în ceea ce privește proporția subtipurilor histologice (perioada evaluabilă: 1998-2002).

Vârsta la diagnostic a cazurilor CLI a oscilat între 36 și 80 ani, cu o medie de 58.7 și o mediană de 58. Comparativ cu cazurile CDI NOS, la care vârsta la diagnostic a oscilat între 22 și 92 ani, cu media 57,5 și mediana 58, nu au existat diferențe mari. Minimele vârstelor au fost diferite – mai mare pentru CLI față de CDI NOS cu mai mult de 10 ani dar datele nu sunt semnificative, datorită diferenței mari dintre totalul cazurilor noi la cele două tipuri histologice.

În jur de 7% din pacienții cu CLI au avut vârsta la diagnostic sub 40 ani, 31% între 41-50 ani, 45% între 51-60 ani, 38% între 61-70 ani și 21% peste 70 ani. Creșterea numerică și procentuală a CLI a afectat, în mod proporțional, toate grupele de vârstă ($p>0.05$). Nu s-au observat diferențe semnificative, între CLI și CDI NOS, în ceea ce privește ponderea grupelor de vârstă ($p>0.05$) (Tabelul I).

Mărimea tumorii, la cazurile CLI noi, netratate anterior ($n=131$), a fost <20 mm la 21.83% (pT1) din CLI, între 20-50 mm la 59.15% (pT2), peste 50 mm la 16.20% (pT3); 2.82% din cazurile operate au avut tumori exulcerate sau au prezentat aspect tegumentar de tip "coajă de portocală" (T4). Nu se remarcă diferențe, în ceea ce privește stratificarea pT a CLI versus CDI NOS (Anova $p>0.05$) (Tabelul I).

Gradul de malignitate nuclear, evaluat la CLI netratate anterior ($n=131$), a fost estimat ca și jos (G1) la 11.47%, intermediar (G2) la 43.51% și ridicat (G3) la 45.02% din cazuri. Se remarcă o pondere mai mare a gradului jos de agresivitate, G1, la CLI versus corespondentul G1 la cazurile CDI NOS ($p<0.05$) (Tabelul I).

La 122 CLI, diagnosticate histologic între 1998-2002, am studiat incidența invaziei tumorale a vaselor limfatice (descrisă la 28.69% din cazuri), vaselor sanguine (15,57%) și perineurală (40,16%). Comparativ cu cele 350 CDI NOS, cazuri noi în aceeași perioadă cronologică, incidența invaziei perineurale a fost semnificativ mai frecvent descrisă la CLI ($p<0.01$) (Tabelul II).

Calculul Indexului Prognostic Nottingham (NPI) a fost posibil la 118 CLI, netratate anterior și care aveau evaluat statusul limfonodular axilar. Conform acestuia, 4.24% din cazuri au avut NPI estimat drept excelent, 12.71% bun, 49.15% moderat și 33.90% grav. Nu se remarcă deosebiri semnificative față de CDI NOS dar în grupul CLI au fost prezente, proporțional, mai multe cazuri cu prognostic estimat ca fiind excelent ($p=0.06$) (Tabelul III).

Tabelul I. Comparație între carcinoame lobulare infiltrative (CLI) și carcinoame ductale infiltrative clasice (CDI NOS), privind vârsta la diagnostic, mărimea tumorii, gradul de malignitate, statusul limfonodular axilar și al receptorilor steroidieni

Parametru evaluat	CDI NOS	CLI	Chi-test(p)
Vârsta la diagnostic			
<40 ani-n1(%)	44(5.81)	7(4.93)	
>40 ani-n2(%)	713(94.19)	135(95.17)	0.83
Mărimea tumorii			
<2 cm-n1(%)	113(15.67)	21(16.03)	
>2 cm-n2(%)	608(84.33)	110(83.97)	0.98
Grad de malignitate			
G1/G1-n1(%)	36(4.91)	15(11.47)	
G2+G3-n2(%)	697(95.09)	116(88.53)	<0.01
Status ganglionar axilar			
pN0-n1(%)	232(38.09)	53(44.92)	
pN+ -n2(%)	377(61.91)	65(55.08)	0.17
pN1-n3(%)	344(91.25)	60(92.31)	
pN2-n4(%)	33(8.75)	5(7.69)	0.97
pN1 - 1-3N+ -n5(%)	153(44.48)	19(31.67)	
pN1 - 4 si >4 N+ -n6(%)	191(55.52)	41(68.33)	0.08
Receptori estrogenici			
pozitiv-n1(%)	72(61.54)	36(70.59)	
negativ-n2(%)	45(38.46)	15(29.41)	0.39
Receptori progesteronici			
pozitiv-n1(%)	76(64.96)	41(80.39)	
negativ-n2(%)	41(35.04)	10(19.61)	0.06

Tabelul II. Invazia tumorală în vase sanguine, vase limfatice și perineurală, comparativ între carcinoame lobulare infiltrative (CLI) și carcinoame ductale infiltrative clasice (CDI NOS)

Parametru evaluat	CDI NOS N1=350	CLI N2=122	Chi-test(p)
Invazia vaselor limfatice n1(%)	105(34.43)	35(28.69)	0.87
Invazia vaselor sanguine n2(%)	66(18.86)	19(15.57)	0.49
Invazie perineurală n3(%)	86(24.57)	49(40.16)	<0.01

Tabelul III. Indicele Prognostic Nottingham(NPI) - comparație între carcinoamele lobulare infiltrative (CLI) și carcinoamele ductale infiltrative clasice (CDI NOS)

Index Prognostic Nottingham	CDI NOS N1=609	CLI N2=118	Chi-test (p)
Excelent (<2.4) n1(%)	8(1.31)	5(4.24)	0.06
Bun (2.41-3.4) n2(%)	61(10.02)	15(12.71)	0.48
Moderat (3.41-5.4) n3(%)	272(44.66)	58(49.15)	0.35
Grav (>5.4) n4(%)	268(44.01)	40(33.90)	0.47

Statusul limfonodular axilar a fost evaluat histologic la 118 CLI. Invazia tumorală nu a fost decelată la 44.92% și a fost prezentă la 55.08% din cazuri. Formarea de conglomerate limfonodulare a fost descrisă la 7.69% din cazurile CLI nodal pozitive (pN2). Dintre cele 60 de CLI cu invazie limfonodulară axilară pN1, 19 au avut 1-3 noduli invadați și 41 cazuri 4 sau mai mulți limfonoduli axilari tumorali. Mărimea și tipul extensiei tumorale limfonodulare axilare nu a fost semnificativ diferită de cea descrisă la cazurile CDI NOS ($p>0.05$) (Tabelul I).

Ponderea CLI cu pozitivitate imunohistochimică pentru receptorii estrogenici (ER) a fost similară CDI NOS (70,59% versus 61,54% $-p>0.05$). CLI au fost însă mult mai frecvent pozitive pentru receptorii progesteronici (PR): 80.39% versus 64.96% $-p=0.06$ (Tabelul I). Pozitivitatea simultană a ER și PR a fost detectată, de asemenea, semnificativ mai frecvent la CLI față de CDI NOS; CLI au prezentat negativitate simultană ER și PR semnificativ mai rar decât CDI NOS ($p<0.05$).

DISCUȚII

Carcinomul lobular infiltrativ reprezintă un tip histologic de carcinom mamar cu elemente particulare anatomo-patologice și clinice. Datorită unei reacții desmoplastice de înconjurare mai puțin exprimate, ele sunt deseori mai greu palpabile, prezentând doar o indurare difuză sau nodozitate fină.^{12,13,15}

Se apreciază că CLI se prezintă, la diagnostic, mai frecvent sub forma unor tumori mai mari¹⁰ și dau un procentaj mai mic de metastaze limfonodulare axilare.^{13,14,15} În lotul studiat de noi nu am decelat diferențe semnificative în ceea ce privește mărimea tumorii sau statusul ganglionar axilar comparativ cu cea mai frecventă formă histologică de carcinom mamar, CDI NOS.

Vârsta la diagnostic este raportată diferit în diverse studii. Unii autori decelează o incidență mai mare a CLI sub 35 ani¹⁴, alții, dimpotrivă, raportează diagnosticul CLI la vârste mai mari cu cel puțin 10 ani față de CDI NOS.¹ În studiul nostru nu s-au evidențiat diferențe semnificative, pe grupe de vârstă, între CLI și CDI NOS.

Frecvența mai mare a gradelor joase de malignitate la CLI este descrisă de mai mulți autori.^{4,7,8,9} Comparția cu CDI NOS este dificilă deoarece gradarea histologică a CLI este nerealistă, preferându-se gradul nuclear.¹¹

Procentajul ridicat de pozitivitate pentru receptorii progesteronici a fost de multe ori detectat, sugerându-se drept particularitate histologică a CLI.^{8,9,10} Studiul prezent confirmă această observație. Ca și expresie a unui prognostic mai favorabil, CLI față de CDI NOS, a prezentat o proporție mai mare a cazurilor pozitive, simultan pentru ER și PR și una mai mică a celor negative, pentru ambii receptori steroidieni ($p < 0.05$).

Ratele supraviețuirii generale sunt apreciate drept superioare pentru CLI față de CDI NOS dar recurențele par a fi mai frecvente.^{9,10,14,15} Controversele privind impactul prognostic al formei histologice (CLI versus CDI NOS) nu au cunoscut o soluționare definitivă. În general, prognosticul, conferit independent de forma histologică, se apreciază a fi mai bun decât cel al CDI NOS.¹⁶ Tipul histologic nu influențează însă, în mod semnificativ, deciziile referitoare la tratament.^{16,8}

CONCLUZII

-Carcinoamele mamare infiltrative lobulare cunosc, în arealul geographic și în intervalul cronologic studiat, o creștere numerică și procentuală în defavoarea carcinoamelor ductale infiltrative clasice. Nu este clar dacă această creștere se datorează unei modificări de patologie sau este consecința unei mai bune depistări, în cadrul programelor screening

-Vârsta la diagnostic, mărimea tumorii, gradul și tipul invaziei axilare limfonodulare sunt similare cu cele observate la carcinoamele ductale infiltrative clasice

-Gradul jos de malignitate a fost mai frecvent descris la carcinoamele lobulare infiltrative, comparativ cu carcinoamele ductale infiltrative clasice. Repartiția pe subgrupe NPI este însă similară.

-Carcinoamele lobulare infiltrative studiate au manifestat o mai frecventă pozitivitate pentru receptorii progesteronici și simultan pentru receptorii estrogenici+receptorii progesteronici.

BIBLIOGRAFIE

1. BERG JW, HUTTER RPV - *Breast Cancer*, Cancer, 1995, 75:254-269
2. BOIESSEN P, BENDALL PO, ANAGNOSTAKI L et al - *Histological grading in breast cancer*, Acta Oncol, 2000, 39:41-45
3. COPCQUEUJ VF, BLOUDEEL PN, DEPYTERE HT et al - *Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and ductal breast cancer*, Eur J Surg Oncol, 2003, 29:361-367
4. ELSTON CW, ELLIS IO - *Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long term follow up*, Histopathol, 1991, 19:403-410
5. GALEA MH, BLAMEY RW, ELSTON CE et al - *The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer*, Breast Cancer Res Treat, 1992, 22:207-219
6. MERSIN H, YILDIRIM E, GULBEC K et al - *Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?*, Eur J Surg Onc, 2003, 29:390-395
7. PEINO G, BORNSTEIN BA, COMMOLY JL et al - *The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients*, Breast Cancer Res Treat, 2000, 53:49-54
8. SASTRE GAROU X, JOUVE M, AOELAIN B et al - *Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinico-pathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative and metastatic patterns*, Cancer, 1996, 77:113-120
9. Stolnicu Simona, Jung J, Egyed I et al - *Compendiu de patologice mamară*, Casa de Editură "Mureșul", 2000, 175-200
10. TAVASSOLI FA - *Infiltrating carcinoma. Common and familiar special types*, In: Pathology of the Breast 2nd Edition, Stanford CT, Appleton & Large, 2001, 401-480
11. TOIKKANEN S, PYKKANEN L, JOENSU H et al - *Invasive lobular carcinoma of the breast has better short and longer survival than invasive ductal carcinoma*, Br J Cancer, 1997, 76:1234-1240
12. WINCHESTER DJ, CHANG HR, GRAVES TA et al - *A cooperative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes*, J Am Coll Surg, 1998, 186:416-422
13. WINER EP, MORROW MONICA, OSBORNE CK et al - *Malignant Tumors of the Breast*, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA - *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1633-1699

A karboximetilcellulóz kölcsönhatása tetraciklin- és aminoglikozid-típusú antibiotikumokkal

Gyöngyi Dudutz¹, Mária Kincses Ajtay², Ildikó Magyar

Carboximetilceluloză sodică (CMCNa) utilizată din ce în ce mai mult atât în industria farmaceutică cât și în receptură, intră în compoziția preparatelor care conțin ca substanță activă antibiotice aminoglicozidice respectiv tetraciclina. Interacțiunile fizico-chimice ce intervin în cursul preparării, depozitării, administrării respectiv dizolvării acestor forme medicamentoase influențează biodisponibilitatea lor. Pornind din acest fapt, am urmărit potențimetric, variind treptat pH-ul, compoziția soluțiilor apoase diluate care conțin pe lângă CMCNa sulfat de streptomycină, sulfat de kanamicină, sulfat de neomicină, clorhidrat de tetraciclina, clorhidrat de doxiciclină. Am pus în evidență compuși formați în diferite raporturi molare de combinare și cu ajutorul constantelor de formare am caracterizat cantitativ echilibrul stabilite. Raporturile molare de combinare variază între limite largi. Complecșii s-au format în interval de pH 6-10, constantele lor de formare având ordin de mărime între $10^3 \cdot 10^{11}$. Într-un pH 6-7 complecșii formați au constante de formare cu ordini de mărime între $10^9 \cdot 10^{11}$, conțin legături ionice și legături de hidrogen. Într-un pH 7-10 complecșii formați au constante de formare cu ordin de mărime între $10^3 \cdot 10^9$ și conțin multiple legături de hidrogen.

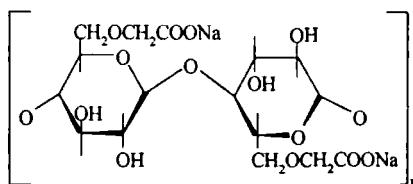
Cuvinte cheie: carboximetilceluloză sodică, antibiotice aminoglicozidice, tetraciclina, interacțiuni fizico-chimice

The use of sodium-carboxymethylcellulose (CMCNa) is based on its specific characteristics to facilitate the technological process of production, assure stability, and make the administration of the proper drug form easier. Being more and more frequently used in the pharmaceutical industry and pharmacy, it can be found in preparations where the active substance is an aminoglycoside- or tetracycline-type antibiotic. The physico-chemical interactions that intervene during the preparation, storage, administration and dissolution of these drug forms influence their biodisponibility. Based on these facts, we have followed potentiometrically the composition of the diluted aqueous solutions that in addition to CMCNa contain streptomycin-sulphate, kanamycin-sulphate, neomycin-sulphate, tetracycline-chlorhydrate, doxycycline-chlorhydrate, varying the pH progressively. We have revealed complexes formed with different molar ratio combinations, and by the aid of formation constants we characterized quantitatively the resulted states of equilibrium. The combining molar ratios vary between wide limits. The complexes formed in the pH interval 6-10 show formation constants of $10^3 \cdot 10^{11}$ magnitude. In the pH interval 6-7, the formed complexes have formation constants of the order $10^9 \cdot 10^{11}$, and contain ionic, covalent and dative bond. In the pH interval 7-10, the resulted complexes have formation constants of $10^3 \cdot 10^9$ magnitude, and contain multiple hydrogen bond.

Key words: sodium carboxymethylcellulose, aminoglycoside- and tetracycline-type antibiotic, physico-chemical interactions

A gyógyszerrel szemben támasztott magas minőségi követelmények szükségessé teszik, hogy a gyógyszerész a megfelelő gyógyszerforma kialakításában felhasználható, a gyógyszer biztonságát és a gyógyszer kellemes kinézetét biztosító segédanyagok terén is nagy elméleti és gyakorlati tudással rendelkezzen. Ideális esetben a segédanyagoknak nincs farmakológiai hatása, és nem befolyásolja a gyógyszer fizikai-kémiai, farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságait. A gyakorlat viszont azt mutatja, hogy a hatóanyag – segédanyag kölcsönhatás következtében mind a gyógyszer organoleptikus és fizikai-kémiai tulajdonságai, mind a stabilitása és a biodisponibilitása módosulhat.

A félszintetikus karboximetil-cellulóz-nátrium - a cellulóz polikarboximetil-éterének nátrium sója, amelyben a szubsztitúció foka általában 10 β -glükopiranoz részletre számítva 7 karboximetil gyök - egyike a gyógyszeriparban és a receptúrában mind gyakrabban alkalmazott segédanyagoknak.^{3,7,9}



Felhasználják szirupokban, szuszpenziókban és emulziókban a viszkozitás növelésére, illetve védőkolloidként a heterogén diszperz rendszerek stabilitásának a fokozására. Oldékonysága

¹Gyógyszeripar és biotechnológia tanszék, Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Marosvásárhely
²Általános és ipari toxikológia - Biofarmacia tanszék, Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Marosvásárhely
Adresa de corespondență: Gyöngyi Dudutz, Disciplina Industria medicamentului și biotehnologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Mărinescu 38, 4300 Târgu-Mureș

függvényében a CMCNa a granulák, tabletták és pilulák összetételében szerepelhet, mint kötő- vagy szétteszt elősegítő anyag. A gélképző sajátosságú CMCNa fajták vízőldékony kenőcsalapanyag készítésére alkalmasak. Komplexképző hajlamuk folytán módosíthatják a hatóanyag felszabadulását a gyógyszerformából. Egyes fajtái filmbevonatot képeznek tabletták, drázsék, kapszulák felületén.^{5,6,8}

A segédanyagok és hatóanyagok közötti kölcsönhatások egyik leggyakoribb formája a komplexképzés. A keletkező komplexek lehetnek kelát-, molekula-, zárvány- és micelláris komplexek. Képződésüket befolyásolja a makromolekula természete, szerkezete, térbeli konfigurációja, töltése, poláros csoportjai, savas illetve bázikus jellege, a közeg pH-ja és hőmérséklete. A CMCNa összetételének és szerkezetének megfelelően kötődhet ionosan, hidrogénkötésekkel, vagy van der Waals erővel más molekulákhoz.^{2,4,8}

A modern ipari és gyógyszer-tári gyakorlatban egyre gyakrabban használják a CMCNa-ot antibiotikumtartalmú készítmények formulálásában. Az előállítás, raktározás illetve felhasználás során fellépő fizikai-kémiai kölcsönhatások befolyásolják a gyógyszer biodisponibilitását. Kísérleteinkben mértük a CMCNa mellett sztreptomycin-szulfátot, kanamicin-szulfátot, neomicin-szulfátot, tetraciklin-klórhidrátot és doxiciklin-klórhidrátot is tartalmazó híg vizes oldatok összetételét a pH változásának függvényében, és a kapott mérési eredmények alapján kiszámítottuk a képződési állandókat.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A komplexképződési állandókat a lépcsőzetes komplexképződés elméletéből kiindulva, potenciometriás mérések szolgáltatott adatokból, a kísérleti körülményeinknek megfelelő, előzetesen kiszámolt CMCNa protonálódási állandóinak a felhasználásával határoztuk meg. Mértük a CMCNa antibiotikummentes és antibiotikumot is tartalmazó, híg vizes oldataiban a lúgdat hozzáadására fellépő pH-változást, és a lépcsőzetes komplexképződés során kialakuló egyensúlyi folyamatok figyelembevételével számoltunk.¹

Az (1) képlet segítségével, a CMCNa oldat különböző közömbösítési fokán kiszámítottuk az átlagosan kötött protonszámot, és ábrázoltuk a pH függvényében.

$$\bar{n} = \frac{(n-a)C_{CMC} + [HO^-] - [H^+]}{C_{CMC}} \quad (1)$$

ahol $\bar{n}$ a maximálisan kötött protonok száma; C_{CMC} a szabad CMC-koncentráció adott közömbösítési fokon; a közömbösítési fok

A CMCNa-antibiotikum komplexek képződési görbéinek megszerkesztéséhez szükséges szabad CMCNa koncentrációt, valamint a kötődési helyek átlagos számát, a lépcsőzetes komplexképződés elmélete alapján, a (2) és a (3) képlet segítségével határoztuk meg.

$$[CMC] = \frac{(n_{NaOH} - n_{NaOH})1000}{(k_1 k_2 \dots k_n [H^+]^n + k_1 k_2 \dots k_{n-1} [H^+]^{n-1} + \dots + k_1 [H^+] + 1)(V + \Delta V)} \quad (2)$$

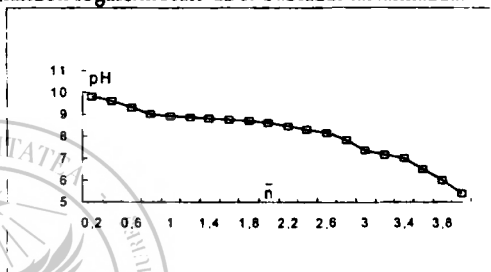
$$\bar{n} = \frac{n_{NaOH}}{C_A} \quad (3)$$

ahol $k_1, k_2, \dots$ a CMC protonálódási állandói; C_A az antibiotikum koncentrációja a próbában; n_{NaOH} a komplexálás során megkötött vagy felszabadult protonoknak megfelelő NaOH mólok száma

A szabad CMCNa koncentrációt a kötődési helyek átlagos számának a függvényében ábrázolva nyertük a képződési görbéket, amelyekből a félértékpontoknál közvetlenül leolvastuk a képződött komplexek stabilitási állandóit.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A CMCNa protonálódási görbéjéről (1. ábra) a felezőpontoknál közvetlenül leolvasott protonálódási állandók logaritmusait az I. Táblázat tartalmazza.

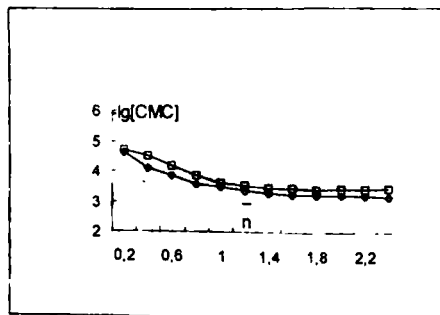


1. ábra. A CMCNa protonálódási görbéje

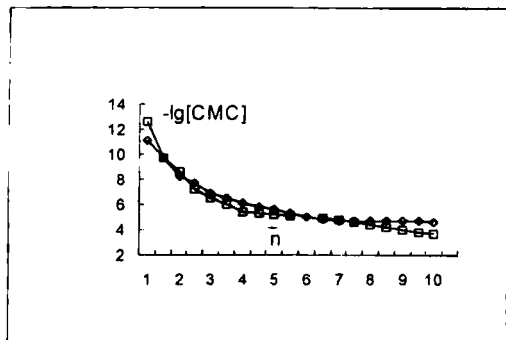
I. Táblázat. A CMCNa protonálódási állandói

$\bar{n}$	lgK	K
0,5	9,0	$1,0 \cdot 10^9$
1,5	8,7	$5,6 \cdot 10^8$
2,5	8,2	$1,6 \cdot 10^8$
3,5	6,6	$2,5 \cdot 10^6$

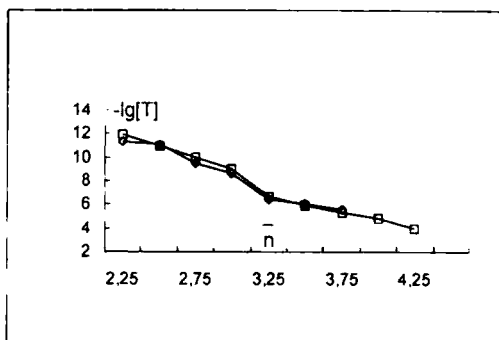
A számításokból nyert adatok alapján ábrázoltuk a képződési görbéket (2.-6. ábra). A leolvasott képződési állandók értékeit a II. és III. Táblázatban foglaltuk össze.



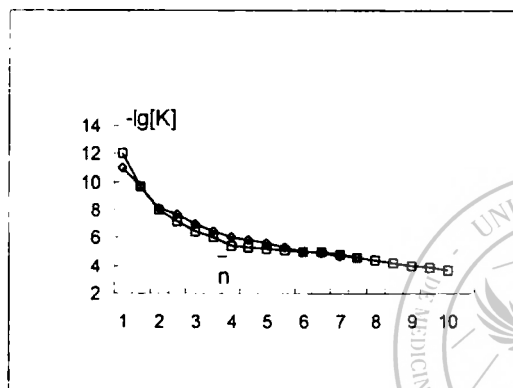
2. ábra. CMCNa-Sztreptomycin komplexek képződési görbéi



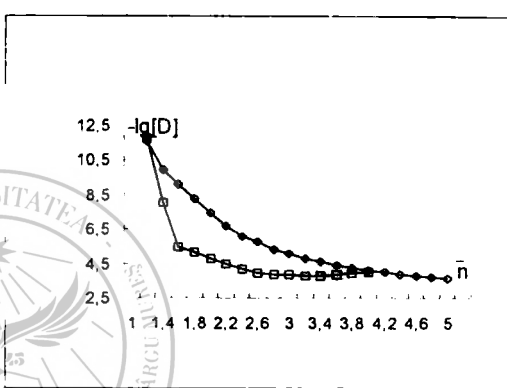
3. ábra. CMCNa-Neomicin komplexek képződési görbéi



5. ábra. CMCNa - Tetraciklin komplexek képződési görbéi



4. ábra. CMCNa -Kanamycin komplexek képződési görbéi



6. ábra. CMCNa - Doxiciklin komplexek képződési görbéi

II. Táblázat CMCNa-aminoglikozid komplexek képződési állandói

Vizsgált rendszer	pH intervallum	Vegyülési molarány	K		ΔG kJmol ⁻¹
			10CMCNa:1A	5CMCNa:1A	
CMCNa - Sztreptomycin	8,25-8,75	1:1	$6,31 \cdot 10^3$	$1,78 \cdot 10^4$	-22,62
	9,25-9,75	2:1	$1,86 \cdot 10^3$	$2,51 \cdot 10^3$	-18,74
CMCNa - Neomicin	6,50-6,75	2:1	$5,01 \cdot 10^8$	$5,01 \cdot 10^8$	-54,51
	7,00-7,50	3:1	$5,01 \cdot 10^7$	$1,58 \cdot 10^7$	-41,87
	7,50-8,25	4:1	$3,16 \cdot 10^8$	$1,00 \cdot 10^8$	-35,12
	7,75-8,75	5:1	$7,07 \cdot 10^5$	$2,23 \cdot 10^5$	-31,47
	8,00-9,00	6:1	$1,99 \cdot 10^5$	$1,25 \cdot 10^5$	-29,22
	8,25-9,25	7:1	$7,07 \cdot 10^4$	$8,91 \cdot 10^4$	-27,53
	8,50-9,25	8:1	$3,98 \cdot 10^4$	$3,98 \cdot 10^4$	-25,85
	8,75-9,25	9:1	$3,98 \cdot 10^4$	$1,58 \cdot 10^4$	-24,86
	9,00-9,25	10:1	$4,46 \cdot 10^4$	$7,07 \cdot 10^3$	-23,88
CMCNa - Kanamicin	6,25-6,75	1:1	$1,99 \cdot 10^8$	$1,99 \cdot 10^{10}$	-55,07
	7,00-7,50	2:1	$3,98 \cdot 10^7$	$7,07 \cdot 10^7$	-43,41
	7,50-7,75	3:1	$2,81 \cdot 10^8$	$5,62 \cdot 10^8$	-37,09
	7,75-8,00	4:1	$3,98 \cdot 10^5$	$1,41 \cdot 10^5$	-33,01
	8,25-8,50	5:1	$1,12 \cdot 10^5$	$5,01 \cdot 10^5$	-30,20
	8,50-8,75	6:1	$3,16 \cdot 10^4$	$1,20 \cdot 10^4$	-26,92
	8,75-9,00	7:1	$1,77 \cdot 10^4$	$2,81 \cdot 10^4$	-24,24
	9,00-9,25	8:1	$1,25 \cdot 10^4$	$1,00 \cdot 10^4$	-22,76
	9,25-9,75	9:1	$1,25 \cdot 10^4$	$5,88 \cdot 10^3$	-22,11
	9,25-9,50	10:1	$1,25 \cdot 10^4$	$3,98 \cdot 10^3$	-21,63

III. Táblázat CMCNa-tetraciklin komplexek képződési állandói

Vizsgált rendszer	pH intervallum	Vegyülési mólarány	K		ΔG kJmol ⁻¹
			10CMCNa:1A	5CMCNa:1A	
CMCNa - Tetraciklin	6,00-7,00	3:1	$1,15 \cdot 10^{11}$	$7,95 \cdot 10^{10}$	-61,71
	7,00-8,00	4:1	$1,00 \cdot 10^8$	$0,91 \cdot 10^6$	-33,61
CMCNa - Doxiciklin	6,50-7,50	2:1	$5,62 \cdot 10^8$	$3,98 \cdot 10^8$	-45,94
	7,75-9,00	3:1	$6,60 \cdot 10^5$	$1,00 \cdot 10^4$	-27,59
	8,25-8,50	4:1	$3,16 \cdot 10^4$		-25,29
	8,75-9,00	5:1	$6,31 \cdot 10^3$		-21,35

A CMCNa és a vizsgált antibiotikumok között 6-9,75 pH intervallumban kölcsönhatást mutattunk ki. A komplexképzésben szerepet játszó kötőerők a pH függvényében változnak. Enyhén savas illetve semleges pH-nál az antibiotikum molekula és a karboximetilcellulóz-nátrium között ionos kapcsolat alakul ki, amelyre a keletkező vegyületek nagyobb stabilitása is utal (a képződési állandók nagyságrendje 10^8 - 10^{11}).

A magasabb pH-n keletkező komplexek képződésében főleg a másodlagos kötőerők – hidrogénkötések és van der Waals-erők játszanak szerepet. Az egyes komplexek nagyon szűk pH intervallumban mutathatók ki, a vegyülési arányoknak megfelelő pH értékek egymáratevődnek, és a képződési állandók között a különbség kicsi. Az egy antibiotikummolekulához kapcsolódó nagyszámú - 5-10 karboximetil-cellulóz egység, és a képződési állandók nagyságrendje (10^5 - 10^9) arra utal, hogy hidrogénkötésekkel stabilizált térhálós szerkezetű, változatos összetételű asszociátumok keletkeztek.

Ugyanazon vegyülési aránynak megfelelő komplexek képződési állandói között némely esetben a pH függvényében nagyságrendbeli eltérést észleltünk (például a CMCNa - doxiciklin oldatban), ami arra utal, hogy figyelembevétel a molekulák viszonylag nagy méretét és térbeli elrendeződését, a kapcsolat kialakulásában különböző csoportok vehetnek részt, és így más-más erősségű kötések alakulhatnak ki.

KÖVETKEZTETÉSEK

A karboximetilcellulóz-nátriumot és antibiotikumot tartalmazó oldatokban 6-10 pH intervallumban fizikai-kémiai kölcsönhatást mutattunk ki. A vegyülési arányok a pH függvényében széles határok között változnak (1:1 – 1:10). Savas és semleges közegben ionpárok képződnek, illetve a

kölcsönhatásban ion-ion kapcsolat is szerepet játszik (vegyülési mólarány 1:1, 2:1 és 3:1, a képződési állandók nagyságrendje 10^8 - 10^{11}). Lúgos közegben a változatos összetételű asszociátumok (képződési állandók nagyságrendje 10^3 - 10^4) egyes esetekben közel azonos stabilitásúak, a képződésüknek kedvező pH intervallumok szűkek, kialakulásukban azonos erők – van der Waals-féle erők és hidrogénkötések – vesznek részt.

KÖNYVÉSZET

1. BECK M, NAGYPÁL I - *Chemistry of Complex Equilibria*, Ellis Horwood Cheichester, 1990
2. HUSSAIN AS, JOHNSON RD, SHIVANAND P et al - *Effects of blending a nonionic and an anionic cellulose ether polymer on drug release from hydrophilic matrix capsules*, Drug development and industrial pharmacy, 1994, 20:2645-2650
3. KUMAR, BANKER - *Cellulosic polymers*, Drug development and industrial pharmacy, 1993, 19:17-22
4. MAJID-KHAN-G, ZHU-JB - *Ibuprofen release kinetics from controlled-release tablets granulated with aqueous polymeric dispersion of ethylcellulose II: Influence of several parameters and coexcipients*, J Controlled Release, 1998, 56:127-134
5. NONAKA N, NAKANO M, KOTSUBO K et al - *Examination of preparation method and storage conditions for CMCNa solution*, Japanese Journal of Hospital-Pharmacy, 1996, 22:409-415
6. RÁCZ I, SELMECZI B - *Gyógyszertechnológia I*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1991, 404-407
7. SÜCKER H, FUCHS P, SPEISER P - *Pharmazeutische Technologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, 194-196
8. VÁZQUEZ MJ, GOMEZ-AMOZA JL, MARTINEZ-PACHECO R et al - *Relationships between drug dissolution profile and gelling agent viscosity in tablets prepared with hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose mixtures*, Drug development and industrial pharmacy, 1995, 21:1859-1864
9. WADE A, WELLER PJ - *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd edition, The Pharmaceutical Press, London, 1994, 78-81

Cinetica și mecanismul proceselor de electrod în funcție de polarizabilitatea electrodului. Consecințe practice.

1. Determinări potențiometrice

Silvia Dușa¹, B. Tökés², Mărioara Olariu³, Donáth-Nagy Gabriella²

Autorii demonstrează că polarizabilitatea electrozilor poate fi influențată prin tehnici experimentale relativ simple, modificându-se în acest mod și structura stratului dublu electric. Acest fapt se poate urmări prin măsurarea unor parametri adecvați, cum sunt curentul de schimb și capacitatea stratului dublu electric. Modificările produse în structura și compoziția suprafeței electrozilor prin pretratamente chimice și electrochimice, au fost valorificate în îmbunătățirea performanței unor determinări analitice instrumentale. Saltul de potențial mult mărit în urma unor pretratamente ale electrodului de platină, duce la creșterea preciziei și reproductibilității titrărilor potențiometrice. Cuvinte cheie: pretratamente, curent de schimb, strat dublu electric, potențiometrie.

The authors demonstrate that the polarizability of electrodes can be influenced by relatively easy experimental techniques, modifying in this way the structure of the double electric layer. This event may be followed measuring some adequate parameters, as the exchange current density and the double electric layer capacity. The modifications produced in the structure and the composition of the electrode surface by chemical and electrochemical pretreatments were utilized to improve the performance of instrumental analytical measurements. The potential jump considerably increased as a result of the platinum electrode treatment leads to the increase of the accuracy and the reproductibility of potentiometric titrations.

Key-words: pretreatments, exchange current, double electric layer, potentiometry.

Polarizabilitatea electrozilor este un factor hotărâtor din punctul de vedere al domeniilor lor de aplicare. Totodată acest fenomen are și implicații teoretice profunde, legate de formarea și structura stratului dublu electric la suprafața electrodului. Pentru a produce o modificare în structura acestui strat se trece – de obicei – un curent electric prin interfața electrodului. În acest proces nu toți electrozii se comportă la fel.¹

Considerând un electrod metalic imersat în soluția ionilor proprii, dacă sub acțiunea unei diferențe de potențial exterioare trece un curent prin interfața lui, variația de potențial va fi mică. Deplasând potențialul de echilibru se produce fie trecerea ionilor metalici în soluție, fie reducerea lor din soluție. Amândouă

procesele anulează modificarea potențialului. Electrozii care își modifică potențialul doar în mică măsură prin trecerea curentului, sunt numiți *nepolarizabili* (de ex. Cu/Cu²⁺). Trăsătura comună a acestor electrozi este viteza mare a proceselor de electrod care apar la cea mai mică modificare a potențialului față de starea de echilibru.

Dacă sarcinile electrice provenite de la o sursă exterioară de tensiune nu pot produce de loc reacții de electrod, ele se acumulează în acesta, îi modifică exclusiv potențialul și – prin urmare – structura stratului dublu electric. În astfel de condiții chiar și cei mai mici curenți conduc la deplasări însemnate ale potențialului. Aceste tipuri de electrozi se numesc *ideal polarizabili* (de ex. Hg). Metalele nobile, chimic inerte, nu cedează ioni proprii în soluție. Lipsa sărurilor acestor metale în soluție determină imposibilitatea și a reacțiilor inverse, de depunere a metalului din soluție. În acest mod procesele $Me \rightleftharpoons Me^{2+} + ze$ nu au loc și nu pot servi drept consumatori de sarcini.

¹Disciplina de Chimie Analitică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Chimie Generală și Anorganică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Silvia Dușa, Disciplina de Chimie Analitică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540 139 Târgu-Mureș

Polarizabilitatea electrozilor se leagă de mărimea *curentului de schimb*. La interfața unui electrod reversibil echilibrul se stabilește atunci când diferența de potențial (ϵ) format prin acumularea ionilor determinanți de potențial, respectiv a electronilor din armătura interioară a stratului dublu electric, se egalează cu diferența entalpiei libere (ΔG) a componentului dat dintre electrod și soluție: $\Delta G = -ZF\epsilon$.

În cazul general, în acest echilibru dinamic, densitățile de curent catodic și anodic diferă între ele ($i_c \neq i_a$), și densitatea experimentală de curent va fi:

$$i = i_a - i_c$$

Echilibrul se stabilește la acel potențial la care $i_a = i_c$; i_0 se numește curent de schimb. Curentul de schimb stabilit la diverși electrozi variază într-un interval larg, între 10^{-14} – 10^2 A/m². Cu cât curentul de schimb este mai mare, cu atât electrodul se polarizează mai puțin și cu atât este mai sigur că se stabilește potențialul de echilibru. Dacă $i_0 < 10^{-6}$ – 10^{-4} A/m² (de ex. la Hg/H₂, $i_0 = 10^{-4}$ A/m²), electrodul se polarizează în mare măsură și potențialul de electrod se va stabili numai după îndepărtarea impurităților străine. Deoarece astfel de impurități practic totdeauna există, procesele lor de electrod produc densități de curent mai mari decât curentul de schimb, deci potențialul de electrod stabilit va depinde în primul rând de impurități și nu are o semnificație univocă. Pe de altă parte, dacă curentul de schimb este mare (de ex. la electrodul de Pt/H₂, $i_0 = 10$ A/m²), potențialul reversibil se stabilește ușor și impuritățile în concentrații mici nu-l influențează.

În starea de echilibru al electrodului:

$$i_c = i_0 = k_1 C_{red} \exp \left[+ \frac{\alpha(\epsilon_r - \Psi_1) n_s F}{RT} \right]$$

$$i_a = i_0 = k_2 C_{ox} \exp \left[\frac{(1 - \alpha)\epsilon_r - \Psi_1) n_s F}{RT} \right]$$

în care α -coeficientul de transfer al electrodului, Ψ_1 -daltul de potențial în stratul dublu difuz.

De aici rezultă că i_0 depinde de concentrațiile (activitățile) C_{red} și C_{ox} din soluție, nu numai explicit, dar și prin valoarea potențialului de echilibru:

$$\epsilon_r = \epsilon_0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_{ox}}{C_{red}}$$

Dacă are loc și o adsorbție specifică ($\Psi_1 > 0$), atunci curentul de schimb scade. Este posibil că prezența unui strat de adsorbție să scadă curentul de schimb și prin simpla "blocare" a electrodului, micșorând aria suprafeței efective. În general, valoarea lui i_0 depinde de structura stratului dublu electric, respectiv de tipul electrodului (polarizabil – nepolarizabil).

Acțiunea stratului dublu electric asupra curentului de schimb se ia în considerare cu un termen suplimentar

$$\exp \left[\frac{(1 - \alpha) n_s - Z}{RT} \eta \right], \text{ deci densitatea curentului}$$

global în cazul general se poate formula astfel:

$$i = i_0^* \exp \left[\frac{\alpha n_s - Z}{RT} F \eta \right] \left\{ \exp \left[- \frac{\alpha n_s}{RT} F \eta \right] - \exp \left[\frac{(1 - \alpha) n_s}{RT} F \eta \right] \right\}$$

În această expresie i_0^* reprezintă densitatea curentului de schimb adevărat, i – densitatea globală de curent, η – supratensiunea ($\epsilon - \epsilon_r$), iar Z – sarcina particulei.

Suprafața electrodului, stratul dublu electric, polarizabilitatea lui pot fi caracterizate și prin capacitatea stratului dublu considerat echivalent cu doi condensatori grupați în serie (stratul compact, respectiv stratul difuz). Câteva metode de determinare a acestuia, cum sunt cea din derivarea grafică a curbelor electrocapilare și un alt procedeu bazat pe analiza curenților polarografici reziduali, au fost descrise anterior.⁹ Valoarea capacității specifice integrale este de obicei de ordinul zecimilor de F/m².

Din cele prezentate rezultă că polarizabilitatea electrozilor, exprimată prin valoarea curentului de schimb, poate fi influențată și optimizată – pe o scară largă între caracterul ideal polarizabil și nepolarizabil – prin modificarea dirijată a suprafeței electrodului. În această lucrare am urmărit consecințele unor pretratamente fizico-chimice ale suprafeței electrodului pe platină, precum și valorificarea lor în analiza instrumentală.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi. Toți reactivii utilizați în pretratamente și la determinări (HNO₃, KMnO₄, K₄[Fe(CN)₆], K₃[Fe(CN)₆], K₂Cr₂O₇, H₂O₂, H₂SO₄, FeSO₄, Complexon III, K₂SO₄) au fost de calitate p.a.

Aparatură. Polarograf POL 110 Radiometer Copenhagen, pH-metru (potențiomtru) pH-Meter 3320 Jenway, electrozi de platină. Potențialele au fost măsurate față de un electrod de calomel saturat (ECS).

Tehnică de lucru. Pe baza unor studii preliminare au fost selectate următoarele tipuri de pretratamente: reducere catodică la –600 mV respectiv –300 mV (ECS), oxidare anodică la 1500 mV (ECS), reducere chimică cu FeSO₄, oxidare chimică cu KMnO₄, oxidare chimică cu H₂CrO₄, calcinare, tratament în curent alternativ.

Pretratamentele și efectuarea măsurătorilor au fost descrise în lucrările noastre anterioare.^{2,4}

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tratamentele produc modificări net diferite în structura stratului superficial al electrodului de platină. Câteva exemple reprezentative, studiate prin microscopia metalografică se pot vedea în figura 1. Este de așteptat ca diferențele în compoziția și arhitectura suprafeței electrodului să se manifeste și în comportarea (parametrii cineticii procesului de electrod, structura stratului dublu electric ș.a.) acestuia. Acest comportament diferit, produs prin pretratament, corespunde cu cel al unor alți electrozi având polarizabilități diferite. Pentru susținerea acestei afirmații prezentăm câteva exemple în care electrodul de platină pretratat în diverse moduri, are parametrii cinetici (polarizabilități) vizibil schimbați, la aceleași reacții de electrod (Tabelul I).

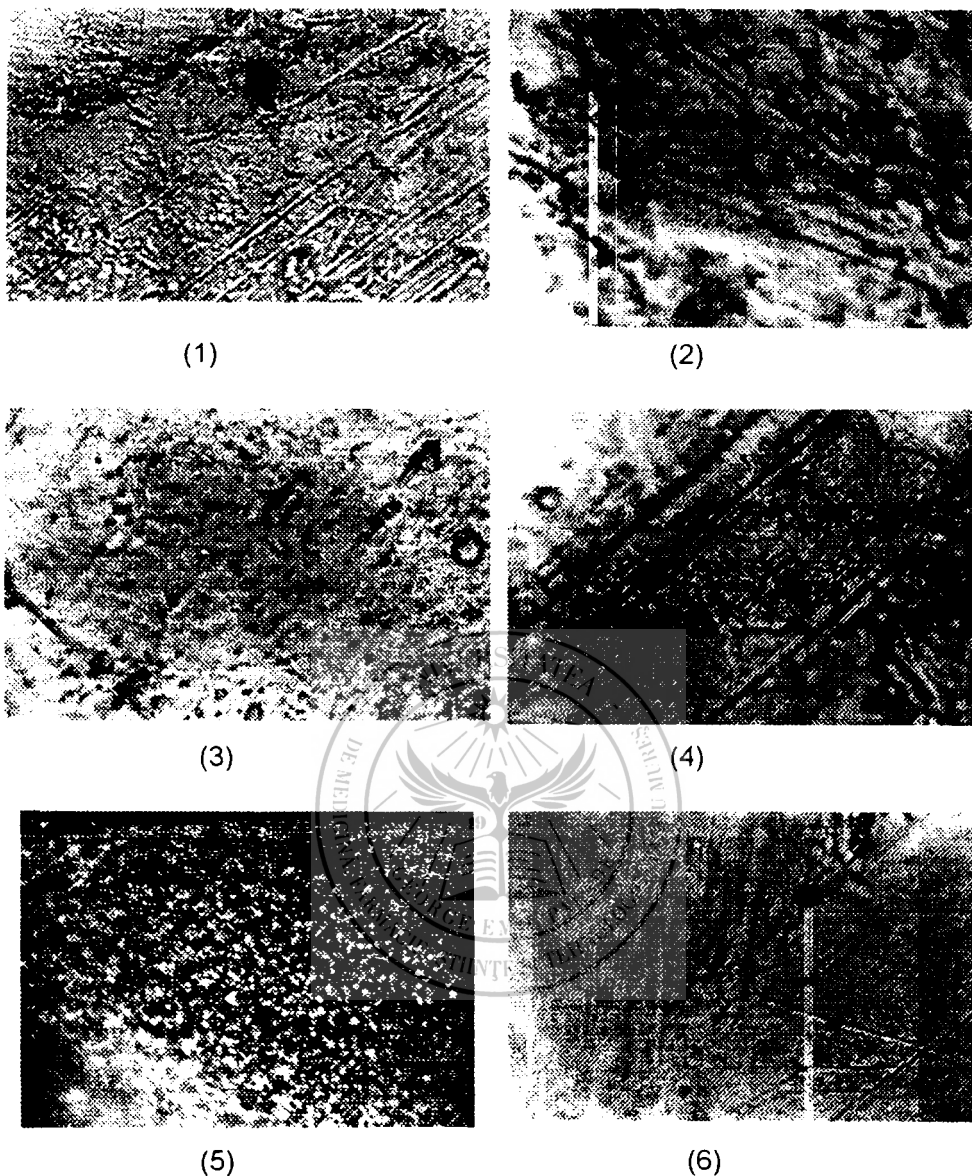


Figura 1 Imaginile de microscopie metalografică obținute în urma pretratamentelor electrodului de platină
 (1) electrod netratat; (2) electrod gol; (3) electrod oxidat cu KMnO_4 ; (4) electrod oxidat anodic;
 (5) electrod supus unui curent alternativ; (6) electrod calcinat.

Tabelul I. Parametrii cineticii ai reacției de electrod:
 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} \rightleftharpoons [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-} + e$
 după diferite pretratamente chimice și electrochimice

Tratament	α	$k_s \cdot 10^2$ (cm/s)	$i_0 \cdot 10^4$ (A/cm ²)	ΔG^* (kJ/mol)
H_2O_2	0,36	8,71	0,84	29,15
Catodic (redus, la -260 mV)	0,58	7,86	0,76	29,41
Catodic ("curat", la -10 mV)	0,40	39,00	3,76	25,41
Anodic (oxidat, la +860 mV)	0,50	8,71	0,84	28,92

Valorile constantei de viteză standard (k_s) și a densității curentului de schimb se întind pe un interval de aproape un ordin de mărime, iar variația entalpiei libere de activare (ΔG^*) concordă cu acestea, conform relației logaritmice dintre cele două grupuri de parametri.

Asemenea dirijare artificială, conștientă a comportării electrozilor poate fi valorificată în scopuri electroanalitice (metode potențiometrice, amperometrie, polarografie), respectiv la sinteze electrochimice, atât la cele clasice, cât și la electrosinteze chimice combinatoriale. Prin selectarea adecvată a materialului electrodului, respectiv aplicând pretratamentul potrivit, se pot alege și asigura condițiile optime de lucru conform scopului propus.

La determinările polarografice, cu toate avantajele electrodului clasic picător de mercur, acesta are un interval de potențial util mult limitat în domeniul anodic. În lucrările noastre anterioare¹⁴ am arătat în ce măsură pretratamentul electrodului de platină poate fi utilizat în optimizarea unor procese electrochimice anodice (de ex. la determinarea EDTA-ului).

Potențiometria oferă largi posibilități de cercetare și valorificare a pretratamentelor. De aceea optimizarea determinărilor potențiometrice reprezintă o etapă importantă a acestui tip de studiu.

În ansamblul de operații și consecințe: tratarea suprafețelor → modificarea stratului dublu electric și a polarizabilității → variația curentului de schimb → influențarea constantelor de viteză a transferului de electron → schimbarea saltului de potențial la interfața metal/soluție, în punctul de vedere al finalității lor practice, în determinările potențiometrice, interesul primordial îl prezintă aspectul din urmă. La titrări potențiometrice, reproductibilitatea măsurătorilor este determinată de valoarea saltului de potențial în punctul final (de echivalență) al titrării. Se înțelege deci că, în cele ce urmează, la interpretarea eficienței tratamentelor, ne vom referi doar la acest ultim parametru.

Salturile de potențial înregistrate, la titrarea potențiometrică a $10 \text{ ml Fe}^{2+} 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ cu Complexon III $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$, folosind drept electrod indicator unul de platină pretrat diferit, iar ca electrod de referință ECS, sunt reprezentate în figura 2.

Se observă că cel mai puțin sensibil dintre electrozi este cel acoperit cu negru de Pt, iar pretratamentul cel mai eficient (saltul cel mai mare) apare la electrodul

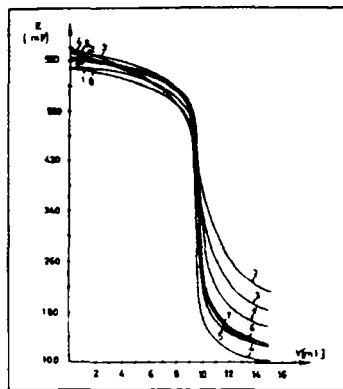


Figura 2. Curbe de titrare potențiometrică utilizând electrozi de platină: (1) oxidat electrochimic la $+1500 \text{ mV}$ (ECS); (2) pretratată în curent alternativ (acoperit cu negru de platină, în soluție de H_2SO_4); (3) oxidat cu KMnO_4 ; (4) redus electrochimic la -600 mV ; (5) calcinat; (6) redus chimic cu FeSO_4 ; (7) gol

redus electrochimic, la -600 mV (ECS). Punctul de echivalență a titrărilor corespunde cu punctul de inflexiune a curbelor.

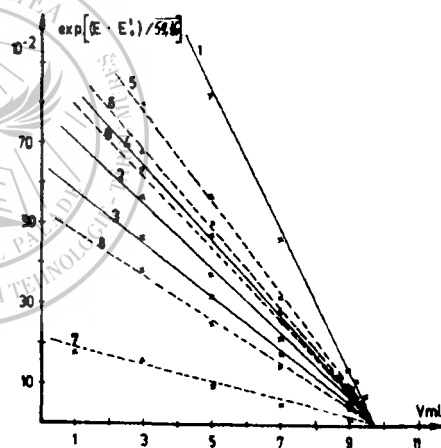


Figura 3. Curbele de titrare liniarizate la determinarea $10 \text{ ml Fe}^{2+} 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ cu Complexon III $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$. Electrod indicator de platină pretrat diferit: (1) redus catodic la -600 mV (ECS); (2) redus catodic la -300 mV (ECS); (3) oxidat anodic la $+1500 \text{ mV}$ (ECS); (4) gol; (5) redus chimic cu FeSO_4 ; (6) oxidat chimic cu KMnO_4 ; (7) acoperit cu negru de platină (8) oxidat chimic cu H_2CrO_4 ; (9) calcinat

Tabelul II. Parametrii liniei de regresie a curbelor de titrare liniarizate

Pretratament aplicat	r	b	a (V, ml)	Calcul statistic
1. Redus -600 mV	0,993	-159,74	9,93	$\bar{a} = 9,932 \pm 0,035$ $n = 9$
2. Redus -300 mV	0,993	-74,10	9,94	
3. Oxidat +1500 mV	0,994	-60,97	9,94	
4. Gol	0,995	-89,95	9,94	
5. Redus FeSO_4	0,990	-114,81	9,91	$\bar{S}^2 = 0,15 \cdot 10^{-2}$ $t = 2,31$ $a_{\min} = 9,90$ $a_{\max} = 9,97$
6. Oxidat cu KMnO_4	0,991	-98,04	9,92	
7. Acoperit cu negru de Pt	0,989	-19,16	9,92	
8. Oxidat cu $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	0,991	-51,28	9,92	
9. Calcinat	0,996	-84,03	9,96	

Pentru o mai exactă evaluare a volumului de echivalență am procedat la liniarizarea curbelor de titrare. În acest scop am reprezentat grafic (figura nr. 3), respectiv am calculat ecuațiile de corelație a variabilelor

$$\exp[(E-E')/\frac{RT}{nF}]$$

și volumul titrantului (V, ml) (Tabelul II).

Când termenul exponențial este nul, V=volumul de echivalență, în concordanță cu ecuația lui Nernst:

Ordinea sensibilităților realizate se reflectă atât de panta dreptelor, cât și de parametrul *b* din ecuația corelativă [5, 6, 8]. Se observă că panta (coeficientul unghiular) este cea mai mare la electrodul redus la -600 mV (ECS) și cea mai mică apare la cel acoperit cu negru de platină.

Cercetările au arătat că volumele de echivalență rămân reproductibile, în limita erorilor experimentale în cazul unui electrod dat, cel puțin 7 utilizări consecutive, după care tratamentul se poate repeta. Reproducibilitatea determinărilor consecutive, în cazul unor electrozi de Pt calcinați, respectiv oxidați, este redată în tabelele III și IV.

Tabelul III. Reproducibilitatea parametrilor curbelor de titrare liniarizate, în cazul unui electrod de platină calcinat

Nr pretr	Coeficienți de corelație <i>r</i>	<i>b</i>	<i>a</i> (V, ml)	Calcul statistic
1.	0,983	-75,71	9,921	$\bar{a} = 9,932 \pm 0,035$
2.	0,994	-90,23	9,934	$S_a = 5 \cdot 10^{-3}$
3.	0,994	-78,43	9,930	$t = 2,45$
4.	0,994	-90,28	9,934	$n = 7$
5.	0,994	-78,43	9,930	$P = 95\%$
6.	0,994	-83,86	9,934	$a_{min} = 9,919$
7.	0,994	-83,86	9,934	$a_{max} = 9,943$

Tabelul IV. Reproducibilitatea parametrilor curbelor de titrare liniarizate, în cazul unui electrod de platină oxidat cu $KMnO_4$

Nr pretr	Coeficienți de corelație <i>r</i>	<i>b</i>	<i>a</i> (V, ml)	Calcul statistic
1	0,987	-97,00	9,907	$\bar{a} = 9,912 \pm 2 \cdot 10^{-3}$
2.	0,987	-97,00	9,907	$S_a = 3,34 \cdot 10^{-3}$
3.	0,990	-91,86	9,914	$t = 2,45$
4	0,990	-91,86	9,914	$n = 7$
5	0,991	-81,85	9,913	$P = 95\%$
6.	0,991	-77,00	9,914	$a_{min} = 9,904$
7.	0,991	-77,00	9,914	$a_{max} = 9,920$

Este edificator faptul că valorile coeficientului de regresie *r* variază într-un interval statistic foarte îngust și demonstrează o liniaritate, respectiv reproductibilitate excelentă.

CONCLUZII

1. Raționamentul teoretic și datele experimentale bogate demonstrează că polarizabilitatea electrozilor poate fi influențată practic relativ ușor, modificând în acest mod și structura stratului dublu electric. Acest fapt se poate urmări prin măsurarea unor parametri adecvați acestor caracteristici (curent de schimb, capacitatea stratului dublu electric ș.a.).

2. Modificările produse în structura și compoziția suprafeței electrozilor prin tehnici chimice și electrochimice relativ simple se valorifică în îmbunătățirea performanței (reproductibilitatea) unor determinări analitice instrumentale. Saltul de potențial mult mărit la unele pretratamente ale electrodului de platină, duce la creșterea preciziei determinării punctului de echivalență în cazul titrărilor potențimetrice.

BIBLIOGRAFIE

1. DELAHAY P - *Double Layer and Electrode Kinetics*, Interscience, New York-London-Sydney, 1965.
2. DUȘA S - *Utilizarea electrozilor de platină pretratați la indicarea titrărilor potențimetrice*, Teză de doctorat, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 1979.
3. DUȘA S, TÖKES B - *Polarografia Complexonului III pe electrod de Pt fir rotativ. I. Influența stării suprafeței electrodului asupra oxidării Complexonului III. Aspecte analitice*, Revista Medicală, 1986, 32:81-85.
4. DUȘA S, TÖKES B - *Polarografia Complexonului III pe electrod de Pt fir rotativ. II. Contribuții la elucidarea procesului electrochimic*, Revista Medicală, 1988, 34:178-185.
5. KÉKEDY L, KÉKEDY NAGY L - *Műszeres analitikus kémia*, Válogatott fejezetek, III. kötet, EME kiadása, Kolozsvár, 2003.
6. MILLER JC, MILLER JN - *Statistics for Analytical Chemistry*, Ellis Horwood PTR Prentice Hall, New York, 1994.
7. OLARIU M - *Studiul platinei ca electrod indicator redox funcție de pretratament*, Teză de doctorat, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 1979.
8. ROMAN L, BOJITA M, SÂNDULESCU R - *Validarea metodelor de analiză și control, Bazele teoretice și practice*, Editura Medicală, București, 1998.
9. TÖKES B - *Szerves peroxidok kémiai szerkezetének és reakciómechanizmusának polarográfiai kutatása. II. Az elektromos kettősréteg szerkezetének hatása a szerves peroxidok polarográfiai readukciójára*, EME Természettudományi és Matematikai Szakosztályának Közleményei, 1995, 4:14-21.

Studiul stabilității chimice a diazepamului și a nitrazepamului din supozitoare

Hajnal Kelemen

Obținerea unor medicamente cu stabilitate cât mai mare în timp, constituie un deziderat al științelor și practicii farmaceutice. Substanțele medicamentoase condiționate în forme farmaceutice, considerate ca sisteme termodinamice instabile, pot suferi transformări fizico-chimice sub influența a numeroși factori de mediu sau farmacotehnici.

S-au formulat supozitoare cu diazepam (10 mg/2,0 g sup.), nitrazepam (10 mg/2,0 g sup.) asociate cu diferite substanțe auxiliare, printre care și Random-metil- β -ciclodextrină.

În această lucrare s-a studiat stabilitatea diazepamului și a nitrazepamului în sisteme binare obținute prin malaxare cu Random-metil- β -ciclodextrină, din supozitoare.

Cuvinte cheie: diazepam, nitrazepam, supozitoare, stabilitate chimică

The obtaining of some medicine with as much stability in time as possible is purpose of the nature of the pharmaceutical science and practice. The active principal conditioned in pharmaceutical forms consider as thermodynamic an instable systems can suffer big modification physical-chemical under the influence of many environment factors or pharmaco-tehnics.

There have been formulated suppositories with diazepam (10 mg/2,0 g sup.), with nitrazepam (10 mg/2,0 g sup.) it an associate with many auxiliary substances among which is also Random-methylated- β -cyclodextrin. In this paper it is studied the stability of diazepam and nitrazepam in binar systems obtained through kneading with Random-methylated- β -cyclodextrin, from suppositories.

Key words: diazepam, nitrazepam, suppositories, chemistry stability

Studiile de stabilitate se efectuează la formularea oricărui medicament în vederea stabilirii termenului de valabilitate, termen în care conținutul în substanța activă se menține în limitele de admisibilitate.

Controlul se efectuează prin stocarea produselor la temperatura camerei pe timpul valabilității și efectuarea periodică a analizelor sau prin teste de îmbătrânire accelerată.^{1,2,3,7}

Dintre metodele de determinare cantitativă a diazepamului și a nitrazepamului (metode volumetrice, gravimetrice, polarografice, fluorimetrice, spectrofotometrice, cromatografice) descrise de literatura de specialitate, metodele spectrofotometrice în domeniul ultraviolet sunt cel mai frecvent folosite.^{2,4}

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale

-Diazepam, Nitrazepam (F.R.X.) - *Armedica Tg. Mureș*

Mureș

Disciplina de Chimie farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Hajnal Kelemen, Disciplina de Chimie farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu, nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

-Random-metil- β -ciclodextrină (RAMEB)-*Cyclolab Ltd. Budapesta*

-Cacao oleum

-Supozitoare formulate cu diazepam: RAMEB produs malaxat în baza Cacao oleum (10 mg diazepam/2,0 g supozitor)

-Supozitoare formulate cu nitrazepam: RAMEB produs malaxat în baza Cacao oleum (10 mg nitrazepam/2,0 g supozitor)

-Alcool etilic concentrat (Reactiv București)

-Alcool metilic (Reactiv București)

Metode

Supozitoarele rectale s-au preparat prin topire și turnare în forme cu pulberea de diazepam (nitrazepam). Amestecurile binare din diazepam (nitrazepam) și RAMEB obținute prin metoda malaxării au fost incorporate în baza lipofolă Cacao oleum.

Cantitatea substanței active (diazepam, nitrazepam) încorporate în baze de supozitoare a fost de 10 mg și s-au preparat supozitoare de 2,0 g. În cazul amestecurilor binare s-a luat în considerare conținutul

diazepamului de 30,60%, respectiv conținutul nitrazepamului de 30,40%.

Aparatură

-Spectrofotometru Specord UV/VIS, cuve de 1 cm

A. Dozarea nitrazepamului

Se cântărește o cantitate de masă de supozitoare (omogenizate în mojar) corespunzătoare la jumătate de supozitor, se tratează cu 60 ml alcool metilic. Amestecul se încălzește pe baia de apă, la circa 50 °C, amestecând cu o baghetă de sticlă până la topire. Se răcește la gheață, supernatantul se filtrează într-un balon cotelat de 100 ml. Operația se repetă de două ori cu câte 20 ml alcool metilic, filtrând extractele în balonul cotelat. Se completează la semn cu alcool metilic, la nevoie se mai filtrează odată printr-o hârtie de filtru cu banda albastră. 10 ml filtrat se diluează la 100 ml cu alcool metilic într-un balon cotelat și se determină absorbanta soluției la 258 nm față de metanol.

Paralel se determină și absorbanta soluției etalon. Se cântărește 0,058 g nitrazepam (substanță de referință), se dizolvă la 100 ml într-un balon cotelat. 1 ml din această soluție se diluează la 100 ml cu alcool metilic într-un balon cotelat.*

Se calculează conținutul în nitrazepam și în diazepam cu ajutorul formulei:

$$\text{Nitrazepam mg/sup.} = \frac{A_p \cdot C_e \cdot M}{A_e \cdot G}$$

unde A_p =absorbanta soluției probă, A_e =absorbanta soluției etalon, C_e =concentrația soluției etalon, în mg%, M = masa medie a supozitoarelor, în mg, G =masa probei luată în lucru, în mg.

Observație

Extracția și filtrarea se efectuează mai ușor dacă se cântărește din masa de supozitor numai 0,10 g și se

extrage direct cu 100 ml alcool metilic. Soluția obținută se va filtra până se obține o soluție limpede.

B. Dozarea diazepamului

Determinarea se efectuează la fel (ca mod de lucru), folosind alcool etilic concentrat pentru dizolvarea diazepamului din supozitoare. Se va lua în lucru cantitatea de masă de supozitor corespunzător pentru un supozitor. Amestecul cu alcool etilic concentrat se încălzește pe baia de apă, amestecând cu o baghetă de sticlă până la topire, după care se răcește la gheață. Supernatantul se filtrează într-un balon cotelat de 100 ml și se completează până la semn cu alcool etilic. 10 ml filtrat se diluează la 100 ml cu alcool etilic într-un balon cotelat.

Paralel se determină și absorbanta soluției etalon. Se cântărește 0,10 g diazepam (substanță de referință), se dizolvă la 100 ml într-un balon cotelat. 1 ml din această soluție se diluează la 100 ml cu alcool metilic într-un balon cotelat.* Absorbanta probei și a etalonului se determină la 229 nm.

Observație

Extracția și filtrarea se efectuează mai ușor dacă se cântărește din masa de supozitor numai 0,20 g și se extrage direct cu 100 ml alcool etilic. Soluția obținută se filtrează până se obține o soluție limpede și se determină absorbanta (fără diluție).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinările au fost efectuate pe o perioadă de șase luni. S-a urmărit stabilitatea chimică a supozitoarelor formulate după o săptămână de la preparare, după 3 luni și după 6 luni.

Figura 1 prezintă spectrul de absorbție în UV a nitrazepamului din supozitoarele formulate cu nitrazepam:RAMEB 2:1 produs malaxat în baza de Cacao oleum.

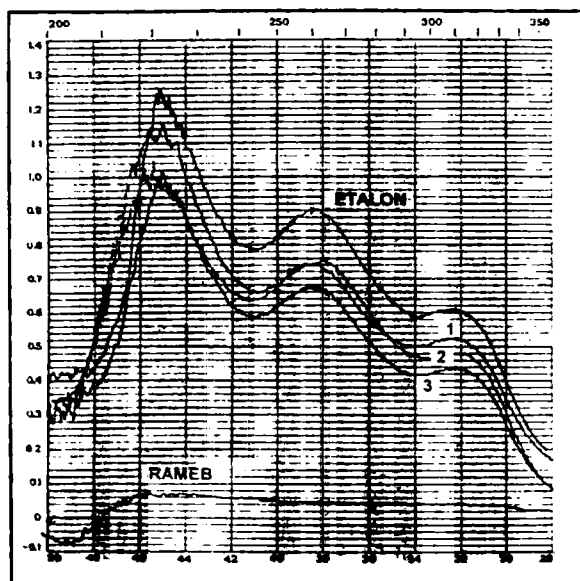


Figura 1. Spectrul de absorbție în UV a nitrazepamului din supozitoarele formulate cu nitrazepam:RAMEB 2:1 produs malaxat în baza de Cacao oleum (1 - după 1 săptămână, 2 - după 3 luni, 3 - după 6 luni)

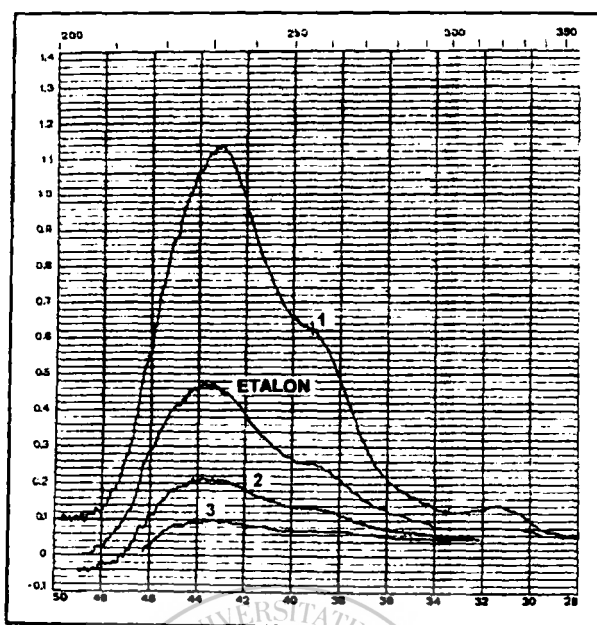


Figura 2. Spectrul de absorbție în UV a diazepamului din supozitoarele formulate cu diazepam:RAMEB 2:1 produs malaxat în baza Cacao oleum (1 - după 1 săptămână, 2 - după 3 luni, 3 - după 6 luni)

Tabelul I. Rezultatele obținute la dozarea diazepamului și a nitrazepamului din supozitoarele studiate după o săptămână de la preparare

Substanța activă	Diazepam		Nitrazepam	
Limite	9,00 - 11,00		9,00 - 11,00	
Rezultate Probe	[mg/sup.]	Eroarea față de medie	[mg/sup.]	Eroarea față de medie
1	10,46	0,66	9,57	-0,24
2	9,29	-0,51	9,84	0,03
3	9,44	-0,36	10,07	0,26
4	9,67	-0,13	10,42	0,61
5	9,92	0,12	9,38	-0,43
6	10,03	0,23	9,6	-0,21
Interpretare statistică	X =	9,80	X =	9,81
	S =	0,43	S =	0,38
	S _x =	0,17	S _x =	0,16

Tabelul II. Rezultatele obținute la dozarea diazepamului și a nitrazepamului din supozitoarele studiate în perioada de conservare

Substanța activă	Diazepam	Nitrazepam
Timp	[mg/sup.]	[mg/sup.]
după 1 săptămână	9,80	9,81
după 3 luni	9,71	9,76
după 6 luni	9,38	9,31

Figura 2 prezintă spectrul de absorbție în UV a diazepamului din supozitoarele formulate cu diazepam:RAMEB 2:1 produs malaxat în baza de Cacao oleum.

Tabelele I și II prezintă rezultatele obținute la dozarea diazepamului și a nitrazepamului din supozitoarele studiate prin metodă spectrofotometrică în UV.

Pe baza rezultatelor se constată că conținutul în substanță activă a supozitoarelor se încadrează în limitele admise pe toată perioada de conservare. După șase luni se constată o scădere a conținutului de nitrazepam cu 5,13% față de conținutul inițial, scădere care se încadrează în limitele de admisibilitate. La supozitoarele preparate cu diazepam, după șase luni conținutul în diazepam scade cu 4,77% față de

conținutul inițial, valoare care se încadrează în limitele de admisibilitate.

Pe baza spectrelor se observă că RAMEB-ul utilizat pentru creșterea solubilității nu deranjează dozarea spectrofotometrică în UV, deoarece nu are absorbanță considerabilă. Totodată se remarcă rolul fotoprotector al RAMEB-ului demonstrat prin rezultatele obținute la dozarea substanțelor active, fapt care este în conformitate cu datele din literatură.⁶

CONCLUZII

Comparând concentrațiile în diazepam și în nitrazepam ale supozitoarelor preparate cu diazepam și cu nitrazepam: RAMEB 2:1 produs malaxat în baza de Cacao oleum, se poate constata că acestea suferă modificări mici în timpul conservării, scăderile sunt mici, conform cu cerințele normativelor în vigoare.

În vederea stabilității diazepamului și a nitrazepamului, se impune conservarea supozitoarelor într-un loc ferit de lumină și răcoros (8–15°C).

BIBLIOGRAFIE

1. BĂDESCU R – *Studiile de stabilitate. Armonizarea standardelor internaționale*, Farmacia, 1997, 45:17-25.
2. BERNÁTH G – *Pharmaceutical Chemistry II*, Lecture Notes, Szeged, 1995.
3. BOJITA M, ROMAN L, SÂNDULESCU R et al – *Analiza și controlul medicamentelor*, Vol I-II, Editura Intelcredo, Deva, 2002.
4. GÖRÖG S – *Spektrofotometriás gyógyszeranalízis*, Akadémiai Könyvkiadó, Budapest, 1993.
5. GRECU I, ELENA CUREA – *Stabilitatea medicamentelor*, Editura Didactică, București, 1987.
6. SALEH SI, ABDEL RA, ABOUTALEB AE et al – *Effect of dimethyl- β -cyclodextrin on nitrazepam stability*, J Pharm Belg, 1993, 48:383-388.
7. *** - Agenția Națională a Medicamentului: Buletin informativ: Ghid privind testarea stabilității substanțelor medicamentoase existente și produselor finite care le conțin, Hotărârea Nr 21 din 02 06 2000, 2(2), 79-89.
8. *** - *Pharmacopoea Hungarica Editio VII, t I-II*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.



Fenomenul tabagismului la studenții Facultății de Medicină Generală din Târgu-Mureș

Corina Mărginean¹, Ramona Ureche², V. Mărginean³, Emilia Olar¹

Determinarea dimensiunii tabagismului la studenții Facultății de Medicină Generală din Târgu-Mureș. Eșantionul cuprinde 316 studenți din toți anii de studiu. Metoda de lucru s-a bazat pe completarea unor chestionare. 15,82% din studenți sunt fumători zilnici, 12,97% fumători ocazionali, 2,85% foști fumători și 68,35% nefumători. 54% din fumătorii zilnici sunt băieți, iar 46% sunt fete. 18% din studenți fumează între 2-5 țigări/zi, 42% fumează 6-10 țigări/zi, 36% fumează 11-20 țigări/zi, iar 4% fumează > 20 țigări/zi. 76% din studenți prezintă un grad de dependență tabagică moderat, 12% au un grad redus și 12% un grad mare. 64% din studenți cunosc metode de sevraj. 69,62% din studenți consideră necesară introducerea unui curs de informare despre fenomenul tabagismului. Fenomenul tabagismului în rândul studenților la medicină generală din județul Mureș atinge cote ridicate, lucru ce impune instituirea unor măsuri care să ducă la diminuarea sa. Cuvinte cheie: student, tabagism, dependență tabagică, sevraj

We aimed the determination of tabagism proportions at the students of Faculty of General Medicine. The pattern comprises 316 students from all years of study. The working method consisted in filling in some questionnaires. 15,82% of students are daily smokers, 12,97% occasional smokers, 2,85% former smokers and 68,35% non-smokers. 54% of daily smokers are boys and 46% are girls. 18% of the students smoke between 2-5 cigarettes a day, 42% smoke between 6-10 cigarettes a day, 36% smoke 11-20 cigarettes a day and 4% smoke more than 20 cigarettes a day. 76% of the students present a moderate tobacco dependence degree, 12% have a reduce degree and 12% have high degree. 64% of the students know the giving-up methods. 69,62% of the students consider necessary the introduction of an informing cours concerning tabagism. The tabacosis phenomenon among students attending general medicine in Tg. Mures county reaches high dimensions, fact that asks for setting-up measures to lead to its diminution.

Key words: student, tabagism, tobacco dependence, giving-up smoking

Tabagismul, o problemă importantă de sănătate publică tinde să devină o preocupare importantă a lumii medicale.

Tabagismul reprezintă una din cauzele de morbiditate și mortalitate a cărei prevenție este posibilă și a devenit în ultimii ani o prioritate de sănătate publică la nivel mondial. În această acțiune de prevenție o poziție centrală este ocupată de medici. Un rol important îl dețin de asemenea studenții în medicină, a căror implicare în lupta antifumat poate duce la obținerea unor rezultate bune. Numeroase anchete efectuate în lume arată că la finalul studiilor, studenții în medicină sunt puțin pregătiți pentru acest rol; atitudinea lor față de fumători depinde de comportamentul personal în materie de tabagism. Studiile efectuate în lume au încercat să evidențieze comportamentul

tabagic al studenților în medicină și să evalueze opinia și atitudinea lor față de fumat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul studiat a fost format din studenții Facultății de Medicină Generală din Târgu-Mureș din anul I până în anul VI. Ancheta a fost efectuată pe durata anului universitar 2001-2002. Modul de stabilire a bazei de sondaj – sondajul a fost aleator, simplu, nerepetat. Pentru asigurarea reprezentativității s-a folosit formula $n/N > 0,2$ unde n =volumul eșantionului și N =volumul colectivității generale. Pentru extracția nerepetată s-a folosit pasul 5 (a fost chestionat tot al 5-lea student). Eroarea de reprezentativitate a extracției fără revenire este mai mică decât a extracției cu revenire. Numărul total al studenților la Facultatea de Medicină Generală a fost de 1582, iar eșantionul chestionat a cuprins 316 studenți. Chestionarele utilizate au fost inspirate din cele folosite de Uniunea Internațională Contra Tuberculozei și Maladiilor Respiratorii și OMS pentru

¹Clinica Pneumologie Târgu-Mureș

²Catedra de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica ATI Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Corina Mărginean, str. Transilvania, nr.34, ap.2, 4300 Târgu-Mureș

personalul din sănătate, privind comportamentul și atitudinea față de fumat și au fost adaptate pentru studenții la medicină. Chestionarele au fost anonime. Caracteristicile eșantionului sunt redată în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile eșantionului de studenți la medicină generală chestionați

Caracteristici	Eșantion
Sex	
Femei	56,33%
Bărbați	43,67%
Religie	
Ortodocși	55,70%
Catolici	19,94%
Altele	24,37%
Repartiție pe ani de studiu	
Anul I	18,99%
Anul II	17,08%
Anul III	17,40%
Anul IV	18,04%
Anul V	14,88%
Anul VI	13,61%

REZULTATE

Prevalența fumatului la studenți

Studiul comportamentului tabagic arată că 68,35% din studenți sunt nefumători, 15,82% fumători zilnici, 12,97% fumători ocazionali, 2,85% foști fumători (Figura 1).

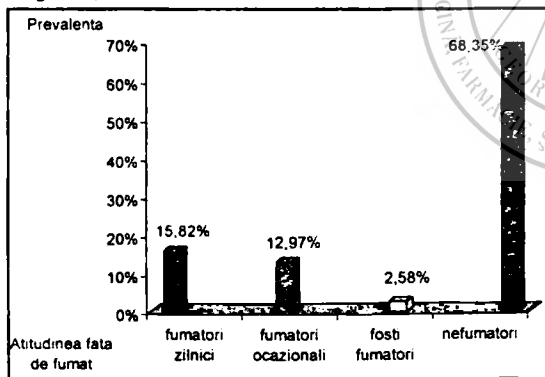


Figura 1. Prevalența fumatului la studenții Facultății de Medicină Generală

Procentul ridicat al nefumătorilor printre studenții Facultății de Medicină poate fi explicat prin :

- educația permanentă și informarea asupra riscurilor legate de fumat;
- contactul mai frăcescut cu bolile produse de fumat;
- vârsta care le permite să analizeze mai bine riscurile și beneficiile fumatului.

54% din fumătorii zilnici sunt băieți, 46% sunt fete; 34,15% din fumătorii ocazionali sunt băieți, 65,85% sunt fete; 77,78% din foștii fumători sunt băieți, 22,22% sunt fete; 43,98% din nefumători sunt băieți, 56,02% sunt fete.

Prevalența fumatului la studenți în funcție de anul de studiu este următoarea (Tabelul II).

Tabelul II. Prevalența fumatului la studenții Facultății de Medicină Generală în funcție de anii de studiu

Anul de studiu	Atitudinea față de fumat			
	F. zilnic %	F. ocazional %	Foști fumători %	Nefumător %
I	20,00	11,67	5,00	63,33
II	9,26	14,81	1,85	74,07
III	21,82	9,09	5,45	63,64
IV	8,77	12,28	3,51	75,44
V	21,28	8,51	—	70,21
VI	13,95	23,26	—	62,79

Numărul țigărilor fumate zilnic

18% din studenți fumează 2-5 țigări/zi, 42% fumează 6-10 țigări/zi, 36% fumează 1-20 țigări/zi, iar 4% fumează peste 20 țigări/zi.

Gradul dependenței tabagice

12% din studenții fumători zilnici prezintă un grad de dependență tabagică redusă, 76% un grad moderat, 12% un grad mare. 97,56% din fumătorii ocazionali prezintă un grad de dependență tabagică redus și 2,44% prezintă un grad de dependență moderat.

Motivația începerii fumatului

Motivul ce a determinat începerea fumatului au fost:

- curiozitatea - 58,54%
- plăcerea - 28,76%
- obicei "la modă" - 11,59%
- integrarea mai ușoară în colectivitate - 6,10%

Mediul familial din care provin studenții

62,64% din studenții fumători zilnici și 40,68% din cei ocazionali provin din familii de fumători. Îngrorător este faptul că 41,22% din nefumători și 57,14% din foștii fumători continuă să fie supuși fumatului pasiv în familie (Tabelul III).

Tabelul III. Mediul familial al studenților la medicină în funcție de starea de fumător

Tip fumător	Tipul familiei din care provine	
	Fumătoare-%	Nefumătoare-%
Fumător zilnic	62,64	37,36
Fumător ocazional	40,68	59,32
Foști fumători	57,14	42,86
Nefumători	41,22	58,78

Situația școlară

Situația școlară a studenților fumători comparativ cu a celor nefumători, prezintă următoarele caracteristici:

- procentul notelor de 5-6 este mai mare la fumători comparativ cu nefumătorii;
- procentul notelor de 9-10 este mai mic la fumători comparativ cu nefumătorii.

Influența fumatului asupra stării de sănătate

36,26% din fumătorii zilnici și 37,29% din cei ocazionali prezintă modificări în starea de sănătate; 57,14% din foștii fumători au prezentat modificări în starea de sănătate, fenomen ce a contribuit la

abandonarea fumatului. Cele mai frecvente modificări în starea de sănătate au fost: oboseală – 9,89%, dispneea de efort – 8,79%, tuse cu expectorație matinală – 5,49% și variate asocieri ale acestor simptome. 86,44% din fumătorii ocazionali și 75,82% din fumătorii zilnici au încercat să abandoneze fumatul; 26,37% din fumătorii zilnici și 16,95% din cei ocazionali sunt îngrijorați de problemele legate de abandonarea fumatului, de aceea se impune crearea unor cabinete specializate în abandonarea fumatului, unde acești tineri să găsească consilierea necesară.

100% din nefumători, 96,61% din fumătorii ocazionali, 92,86% din foștii fumători și doar 85,71% din fumătorii zilnici cunosc că fumatul afectează sănătatea persoanelor din jurul lor. 98,21% din fumătorii ocazionali și 91,21% din fumătorii zilnici cunosc faptul că fumatul este nociv pentru propria sănătate (Tabelul IV).

Tabelul IV. Cunoștințele studenților despre efectele nocive ale fumatului asupra sănătății proprii

Tip de fumător	Afectează fumatul sănătatea proprie	
	Da -%	Nu -%
F. zilnic	91,21	8,79
F. ocazional	98,21	1,69
Fost fumător	100,00	-
Nefumător	98,99	1,01

Studenții cunosc riscurile la care este supus organismul uman prin fumat (boli respiratorii, boli cardio-vasculare, diferite forme de cancer), iar aceste cunoștințe devin mai profunde odată cu înaintarea în anii de studiu.

Surse de informare despre efectele nocive ale fumatului

52,61% din studenți relatează că școala este sursa de informare despre efectele nocive ale fumatului, procent redus ținând cont de faptul că este vorba despre o facultate cu profil medical care ar trebui să ofere un bagaj solid de informații despre efectele fumatului asupra organismului uman (Figura 2).

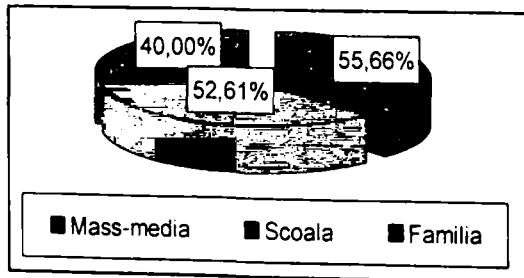


Figura 2. Surse de informare despre nocivitatea tutunului

Atitudinea studenților față de introducerea unor măsuri antitabac

51,52% din studenții chestionați consideră că introducerea unor măsuri legislative adecvate ar putea avea ca efect reducerea consumului de tutun.

Procentul fumătorilor zilnici și al celor ocazionali care consideră că luarea unor măsuri legislative ar putea duce la reducerea fumatului este mai mic decât procentul celor care consideră că măsurile legislative nu ar putea duce la reducerea fumatului. În cazul foștilor fumători și a nefumătorilor, procentul celor care consideră că luarea unor măsuri legislative ar putea duce la reducerea fumatului este mai mare decât procentul celor care consideră că măsurile legislative nu ar influența atitudinea legislației față de fumat (Figura 3).

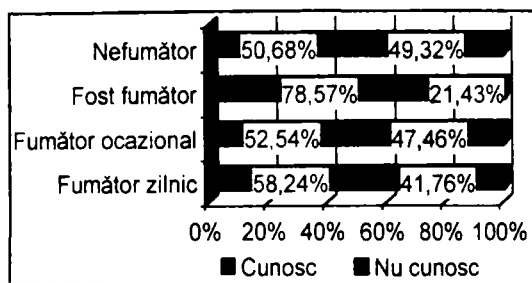


Figura 3. Atitudinea studenților față de efectele măsurilor legislative în funcție de starea de fumător

Cunoștințele studenților despre metodele de sevraj

Cunosc metode de sevraj 64% din fumătorii zilnici, 56,10% din fumătorii ocazionali, 66,67% din foștii fumători și 53,24% din nefumători (Figura 4).

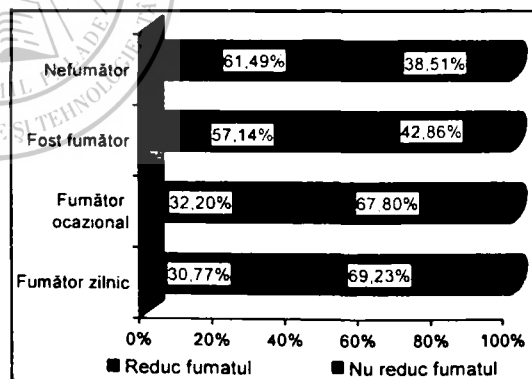


Figura 4. Cunoștințele studenților despre metodele de sevraj, în funcție de starea de fumător

Aceste date relevă faptul că studenții Facultății de Medicină Generală din Tg. Mureș nu dețin cunoștințe suficiente privind metodele de sevraj și este deci necesară o pregătire suplimentară în această direcție.

Atitudinea studenților față de o pregătire specială în lupta antitabac

69,62% din studenți consideră necesar un curs care să informeze despre fenomenul tabagismului. În funcție de starea de fumător se remarcă faptul că foștii fumători și nefumătorii consideră un procent mai mare comparativ cu fumătorii zilnici și cei ocazionali necesară introducerea unui curs despre fenomenul tabagismului (Figura 5).

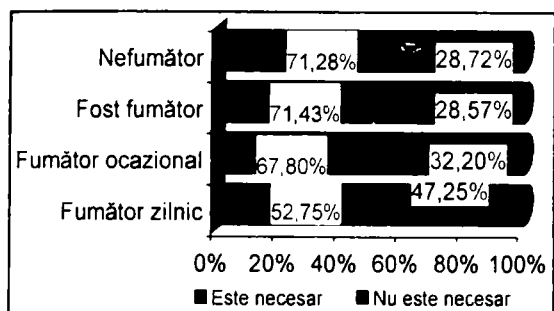


Figura 5. Atitudinea studenților față de introducerea unui curs special, în funcție de starea de fumător

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Tabagismul constituie o problemă de sănătate publică, care cunoaște o amploare deosebită în ultimii ani, mai ales în țările în curs de dezvoltare. În ultimii ani, în România, au fost efectuate o serie de anchete privind prevalența fumatului în rândul studenților la medicină. În 1988, ancheta efectuată de P. Mihăilescu găsește 15,40% fumători zilnici și 23,20% fumători ocazionali în anul I și 31,80% fumători zilnici și 27,30% fumători ocazionali în anul V.⁷ Ancheta efectuată în 1999 la Cluj-Napoca găsește 48,13% din studenții fumători, dintre care 52,10% băieți și 47,90% fete.¹³

Ancheta efectuată la Craiova găsește 40% din studenții fumători, dintre care 56% sunt fete și 44% băieți.⁴ În anul 2000, ancheta efectuată la București în rândul studenților de anul IV ai facultății de medicină găsește 32,70% fumători, din care 30% sunt fete.⁴

Ancheta efectuată la Târgu-Mureș în anul 2002 găsește la Facultatea de Medicină Generală 15,82% fumători zilnici, 12,97% fumători ocazionali și 2,85% foști fumători. Putem afirma că procentul studenților fumători la facultățile cu profil medical din Târgu-Mureș este mai redus comparativ cu alte centre universitare din țară. Explicația ar putea veni din particularitatea acestui centru – număr redus de studenți străini și o educație antitabac corespunzătoare.

Dintre studenții fumători zilnici ai Facultății de Medicină Generală 54% sunt băieți și 46% sunt fete.

În funcție de anul de studiu procentul cel mai ridicat de fumători zilnici la Facultatea de Medicină Generală îl găsim în anul I, III, V ani considerați cu un grad ridicat de dificultate.

Prevalența fumatului la studenții în medicină din Târgu-Mureș este mai mică comparativ cu prevalența fumatului la studenții în medicină din Spania, Iugoslavia, Serbia, Polonia, Ucraina, Bulgaria, Ungaria, Italia,^{1,5,9,10,11,12,15} și este mai mare decât prevalența fumatului la studenții din Arabia Saudită, Argentina, Tunisia, Maroc, Senegal.^{2,3,6,14}

Fumătorii zilnici ai Facultății de Medicină Generală prezintă un grad de dependență tabagică moderat în proporție de 76,12% prezintă grad de dependență tabagică mare, iar 12% un grad de dependență tabagică redus.

Nocivitatea tabacului asupra organismului uman este recunoscută de majoritatea studenților (100% din foștii fumători, 98,21% din fumătorii ocazionali și 91,21% din fumătorii zilnici). Această constatare a fost regăsită și în studiile efectuate în țările Europei, Asiei, Africii. Această observație, care este constatată în toate studiile, pune în evidență decalajul care există între cunoștințele științifice și practice și comportamentul personal. Studenții recunosc că fumatul pasiv are efecte nocive asupra organismului uman.

Studenții cunosc în general bolile produse de fumat asupra organismului uman. Aceste cunoștințe devin mai vaste odată cu înaintarea în anii de studiu. Studenții chestionați au relatat în procent ridicat (peste 60%) că au dobândit în mod dispersat informațiile despre epidemiologia, efectele nocive, metode de sevrăj și că ar fi necesar să se introducă în programa școlară un curs care să le ofere aceste informații și să-i pregătească pentru activitatea pe care o vor desfășura în acest domeniu. Studenții la medicină vor fi medicii care în viitor vor fi implicați în lupta pentru stăpânirea flagelului numit tabagism.

În ceea ce privește cunoașterea metodelor de sevrăj putem afirma că la studenții în medicină există lacune: 41,76% din fumătorii zilnici, 47,46% din fumătorii ocazionali, 49,32% din nefumători și 21,43% din foștii fumători nu cunosc metode de sevrăj, deci dacă ei nu sunt informați în acest domeniu nu pot informa pe alții (viitori pacienți). Este necesară o campanie de promovare mai fermă a metodelor de sevrăj mai ales în rândul acestor studenți cunoscând rolul pe care ei îl vor avea în lupta antitabac.

Studenții sunt informați despre fenomenul tabagismului și implicațiile lui socio-medicele de mijloacele mass-media (55,66%), de școală (52,61%) și de familie (40%). Procentul studenților care relatează că obțin informații de la școală este redus ținând cont că este vorba despre facultăți cu profil medical; ca o concluzie se poate afirma că școala nu se implică suficient în pregătirea studenților în această direcție.

În ceea ce privește introducerea măsurilor legislative antitabac 51,52% din studenții chestionați consideră că fenomenul tabagismului ar cunoaște o diminuare.

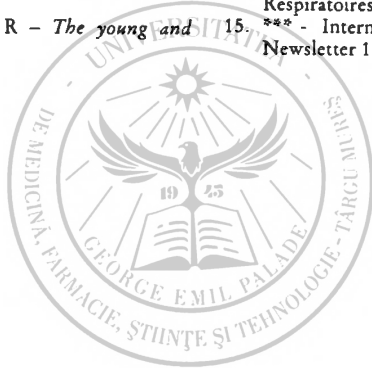
86,44% din fumătorii ocazionali și 75,82% din studenții fumători zilnici au încercat să abandoneze fumatul; procentul fumătorilor zilnici care au încercat abandonarea fumatului este mai mic decât al fumătorilor ocazionali. Procentul ridicat al fumătorilor care au încercat abandonarea fumatului dar care nu au reușit să ducă la bun sfârșit acest lucru impune crearea unor cabinete specializate în abandonarea fumatului unde acești tineri să găsească consilierea necesară reușitei.

Această anchetă se înscrie în perspectiva luptei contra pandemiei tabagice care trebuie intensificată la scară națională. Această anchetă va putea servi ca punct de comparație pentru cercetările ulterioare asupra studenților la medicină pentru o mai bună apreciere a evoluției fenomenului tabagic în această populație chemată să joace un rol activ în lupta antitabac.

Prevalența studenților fumători ai facultăților cu profil medical din Târgu-Mureș nu cunoaște cote alarmante. Cunoștințele despre efectele nocive ale fumatului sunt corespunzătoare și se ameliorează cu înaintarea în anii de studiu. Aceste constatări sunt în acord cu datele internaționale în materie. Ele implică completarea noțiunilor de bază pentru a putea avea în viitor specialiști care să se implice eficient în lupta împotriva acestei pandemii-tabagismul.

BIBLIOGRAFIE

1. AKCHURIN OM, MOSTAVAJA DJ – *Involvement of Ukrainian students in tobacco prevention programmes*, Int J Tuberc Lung Disease, 2001, 11, suppl 1:223-224.
2. AWADH BEHBEHANI N – *Tobacco education programs in Arabian Gulf medical school and the attitude of Kuwait Faculty of Medicine staff toward tobacco education*, Int J Tuberc Lung Disease, 1999, 9, suppl 1:24.
3. BA O, BAYE I, FALL CM – *Tabagisme en milieu étudiantin medical a Dakar*, Revue des maladies respiratoires, 2000, 1:123.
4. BRANARU GHEORGHIU M, CIUVICA R – *Smoking habits among medical students*, Int J Tuberc Lung Disease, 2001, 11, suppl 1:224-225.
5. DANILOVIC M, PESIC I, VUSOVIC R – *The young and smoking*, Eur Resp J, 1998, 12:79.
6. GRECCO ME, CALUO DA, GRECCO MP – *Aumento del habito de fumar en jounenes mujeres estudiantes de Medicina*, Ind J Tuberc Lung Disease, 1999, 9:152.
7. MIHAILESCU P, CRĂCIUN I, PETRESCU G et al – *Rezultatele unei anchete privind răspândirea fumatului printre studenții în medicină și atitudinea acestora față de tabagism – practica luptei anti-tuberculoase*, 1988, 182-187.
8. MIHĂLȚAN F – *Ce nu știe fumătorul român*, Editura Medicală, București, 2001.
9. MIHĂLȚAN F, CIOBANU M – *Tabagismul – consecințe și tratament*, Editura Medicală, București, 2001.
10. MROZ RM, MILANOWSKI Y – *Smoking habits among Bialystak medical students – follow-up 1985-1998*, Int J Tuberc Lung Disease, 1998, 11, suppl 2:197-198.
11. RAKOVIC J, DANILOVIC M – *Medical students and smoking – a pilot study of medical school in Belgrade*, Eur Resp J, 1996, 23:262.
12. SALA J, BARRUECO M – *Survey of smoking habits and respiratory symptoms in high school students. Relationship with smokers contacts*, Eur Resp J, 1996, 9:260-261.
13. TODEA D, CORNUȚ S, MICU R – *Prevalența fumatului la studenții de medicină din Cluj-Napoca*, Rev Pneumologia, 1999, 3:209.
14. YASSINE N, BARTAL M, BIAYEEL M – *Tabagisme chez les étudiants en medecine de Casablanca*, Rev Maladies Respiratoires, 1999, 1:59-63.
15. *** – *International nosmoking day 16 november 1995 – Newsletter 1995*, 1:3-11.



Evaluarea poluării aerului cu poluanți gazoși în anul 2002 pe raza municipiului Târgu-Mureș

Brîndușa Mitroi¹, Katalin Kerekes², Silvia Dușa¹

Poluarea aerului este o problemă importantă a mileniului în care trăim, cu repercursiuni asupra calității vieții.

Municipiul Târgu-Mureș este expus și el poluării aerului, în primul rând, datorită existenței pe raza sa a unui reprezentant al industriei producătoare de îngrășăminte chimice pe lângă ceilalți factori comuni de poluare specifici marilor aglomerări urbane.

Pentru a urmări impactul produs de acest obiectiv industrial asupra poluării aerului, s-au urmărit indicatorii specifici: NO_2 , NH_3 , în diferite puncte ale orașului pe tot parcursul anului 2002. Probele au fost recoltate și analizate conform STAS-urilor în vigoare.

Rezultatele obținute au fost comparate cu valoarea maximă admisă pentru fiecare indicator în parte.

Cuvinte cheie: aer, poluare, Târgu-Mureș.

Air pollution is an important problem of the millenium in which we are living, with influence on the life quality.

Târgu-Mureș city is also exposed to air pollution, first of all, because of existance in its area of a representative of a chemical fertilizers producer, among other common polluting factors, specific to big cities.

To follow the impact made by this industrial objective on air pollution, we took in consideration some chemical tracers: NO_2 , NH_3 in different points of the city over the whole year 2002.

The samples were took and analysed in accordance whith the legal standards.

The results obtained were compared with the maximum value admited for each chemical tracer.

Key words: air, pollution, Tg-Mureș

Prin poluarea aerului se înțelege prezența în atmosferă a unor substanțe care, în funcție de concentrație și/sau timp de acțiune, produc modificări ale sănătății, generează sau alterează mediul. Aceste substanțe pot fi diferite de cele care se găsesc în compoziția normală (ideală) sau pot să fie compuși care fac parte din acesta, cum ar fi ozonul, bioxidul de carbon, radonul, etc.

Nu considerăm atmosfera poluată, decât în măsura în care substanțele prezente în aer exercită un efect nociv asupra omului sau mediului.²

Poluarea atmosferică implică emanarea de substanțe dăunătoare organismelor vii, în atmosferă. Poluanți precum oxizii de sulf și azot, cloro-fluorocarburile, bioxidul de carbon, monoxidul de carbon, și funinginea (cărbonele) sunt principalii contributivi la poluarea atmosferică. Poluarea atmosferică poate afecta de asemenea ecosistemele acvatice și terestre dacă poluanții se dizolvă în apă sau precipită. Poluanții primari sunt acei poluanți atmosferici emanați direct în atmosferă, de exemplu particulele de funingine, dioxidul de sulf și oxizii de azot. Poluanții secundari sunt produși prin reacții între poluanții primari. De

exemplu, ozonul se formează deasupra arealelor urbane prin reacții dintre poluanții primari și componenții normali ai atmosferei. Monoxidul de carbon și oxizii de azot sunt principalii poluanți emiși de arderile de combustibil. Funinginea și dioxidul de sulf sunt poluanții primari produși în principal prin arderile de combustibili fosili (petrolul, cărbunele) în centralele energetice. În fiecare an peste 1 miliard de tone de astfel de materiale intra în compoziția atmosferei prin aceste procese.³

Poluanții atmosferici sunt substanțe, deosebite, atât de natură chimică cât și prin efectele pe care le au asupra omului și mediului.

Clasificarea cea mai folosită ține cont de starea de agregare a poluanților (și nu de natura chimică) având un pregnant caracter operațional atât pentru estimarea concentrațiilor, cât și a efectelor produse

Clasificarea stabilește două categorii de poluanți:

- suspensiile din aer care cuprind poluanții dispersați în aer în stare de agregare lichidă sau solidă;
- gazele și vaporii poluanți, aflați în amestec în aer sub formă de dispersie moleculară (gazoasă).

Sursele de poluare a atmosferei se pot clasifica în sursele naturale și surse artificiale sau antropogene. Sursele principale de poluare a aerului sunt reprezentate de sursele antropogene, dintre acestea cele mai importante fiind procesele de combustie, transporturile și procesele industriale diverse.

¹Disciplina de Chimie analitică și analize fizico-chimice, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Farmacist, Farmacia Rubifarm

Adresa pentru corespondență: Mitroi Brîndușa, Disciplina de Chimie analitică și analize fizico-chimice, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu, 38, 540 139 Târgu-Mureș, e-mail: mbrindusa2000@yahoo.com

În procesele de combustie elementele gazoase formate sunt, în afară de CO_2 și oxizii de azot, în special cele cu dioxid de sulf, oxid de carbon, hidrocarburi, aldehide etc. Elementele în suspensie sunt reprezentate de particule de cenușă, de natură minerală și de particule de cărbune nears. Poluarea produsă de procesele de combustie în surse staționare prezintă, în primul rând, riscul iritant (suspensii, CO_2 , NO_x , aldehide) și apoi cel cancerigen prin hidrocarburi policiclice aromatice, în al doilea rând.

Dintre mijloacele de transport, autovehiculele constituie principala sursă de poluare, atât prin numărul lor mare cât și prin cantitatea în substanțe poluante eliminată. Dintre acestea cele mai importante sunt hidrocarburi, inclusiv hidrocarburi policiclice aromatice, oxidul de carbon, oxizii de azot, aldehide și plumbul.²³

În afara proceselor de ardere a combustibilului, industria contribuie în funcție de profilul și de procesul tehnologic, la poluarea aerului cu o diversitate de produși poluanți eliminați sub formă de suspensii sau gaze.

Factorii care condiționează autopurificarea aerului sunt: factorii meteorologici, factorii topografici, vegetația, suprafețele de apă și elementele urbanistice. În general autopurificarea aerului se realizează prin două mecanisme de bază. Primul mecanism este de diluare a poluanților eliminați de sursă, al doilea mecanism este reprezentat de depunerea elementelor de poluare pe sol (sedimentare). În atmosferă mai au loc fenomene de interacțiune reciprocă între elementele de poluare (condensare, adsorbție, reacții chimice) care pot duce la scăderea concentrației lor sau la modificarea toxicității.

Dintre factorii meteorologici fenomenul atmosferic cel mai important este turbulența atmosferei, turbulență care este condiționată de curenții de aer și gradientul de temperatură. Curenții orizontali vor favoriza diluarea elementelor poluante, contribuind astfel la autopurificarea aerului. Absența curenților de aer, calmul atmosferic, reprezintă un factor climatic de agravare a poluării aerului prin faptul că împiedică difuzia și diluarea poluanților în atmosferă. Temperatura aerului influențează nivelul de poluare însoțit prin modul cum determină apariția și mișcarea curenților verticali de aer. Aceștia rezultă din diferența de temperatură care există între straturile inferioare și cele superioare ale atmosferei. Stratul de la suprafața solului, încălzit de acesta, are o temperatură mai ridicată decât straturile de aer de la înălțime și are tendința de a se ridica formând curenții verticali ascensionali. Acești curenți antrenează cu ei substanțele poluante, le ridică până în straturile superioare ale atmosferei unde curenții orizontali puternici le împrăstie, diluându-le foarte mult. Există însă împrejurări când gradientul de temperatură se inversează realizându-se așa numita inversie termică. Această situație apare când la o anumită altitudine există un strat de aer mai cald. În aceste condiții curenții verticali nu se mai produc și poluanții eliminați au

tendența de a se acumula la suprafața solului. Umiditatea aerului joacă și ea un rol important în procesul de autopurificare, atât prin vaporii de apă din atmosferă, cât și prin precipitațiile atmosferice.

Se consideră în general drept condiții meteorologice cele mai puțin favorabile ceața, calmul atmosferic și inversia termică.

Precipitațiile atmosferice au rol favorabil, ușurând autopurificarea aerului, în primul rând prin precipitarea pe sol a suspensiilor și în al doilea rând prin precipitarea pe sol a substanțelor gazoase care se pot solvi în picăturile de ploaie.

Așezarea topografică a localităților și a unităților industriale, care elimină produși de poluare a aerului, influențează mult concentrarea acestora în aer, topografia determinând o anumită deplasare a maselor de aer.¹

Municipiul Târgu-Mureș este supus poluării accentuate, atât ca așezare urbană cât și datorită existenței în imediata sa vecinătate a unui mare reprezentant al industriei producătoare de îngrășăminte chimice pe bază de azot.

MATERIALE ȘI METODĂ

Alegerea indicatorilor s-a efectuat ținând cont de poluarea specifică a atmosferei de pe raza municipiului Tg-Mureș. În lucrarea de față am studiat și urmărit dintre poluanții gazoși, concentrațiile indicatorilor: NH_3 , NO_2 și SO_2 , determinând totodată pentru acești poluanți și coeficientul sinergic.

Alegerea punctelor de recoltare: rețeaua de monitorizare a calității aerului atmosferic este formată din trei stații, reprezentând

-zona de trafic, I.P.M. Mureș – Târgu Mureș, str. Podeni, nr. 10.

-zona urbană, C.N. „Apele Române” - Târgu Mureș, str. Kőteles Sámuel, nr. 33.

-zona industrială, S.C. Foraj Sonde S.A. - Târgu Mureș, str. Aradului, nr. 5.

În cele trei puncte de recoltare, în fiecare zi, s-a urmărit concentrația poluanților, s-a calculat concentrația medie pe 24 h, iar din aceste valori s-au dedus concentrațiile maxime lunare, respectiv concentrațiile medii lunare.

Prelevarea probelor, metodele de analiză care au fost utilizate sunt în conformitate cu legislația în vigoare privind recoltarea și analiza probelor de aer pentru poluanți urmăriti.^{5,6,7}

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru o mai bună prezentare a datelor s-a ales prezentarea concentrațiilor maxime lunare pentru fiecare indicator și a concentrațiilor medii lunare pentru fiecare indicator în parte. Amplasarea punctelor de recoltare, ritmul și durata recoltării probelor sunt conform STAS 10 331-89.

Concentrațiile maxime admisibile sunt prevăzute de legislație. Din anul 2003 conform unui nou ordin legislativ au intrat în vigoare noi concentrații maxime admisibile dintre indicatorii: SO_2 , NO_2 , pulberi în

Tabelul I. Concentrațiile maxime admisibile în 24h ale poluanților gazoși urmăriți

Poluant	CMA-2002 mg/m ³	CMA-2003 mg/m ³
SO ₂	0,25	0,125
NO ₂	0,1	0,04
NH ₃	0,1	0,1

suspensie.⁴ Pentru fiecare indicator în parte este prezentată data la care trebuie atinsă această nouă concentrație maximă admisă (Tabelul I).

Amoniacul (NH₃)

În evoluția concentrațiilor maxime lunare a amoniacului (2002) se poate observa că în luna februarie și decembrie concentrațiile obținute depășesc concentrațiile maxime admisibile (CMA) impuse de standardul de legislație, dar în celelalte luni concentrațiile se încadrează sub această valoare. Pentru concentrațiile medii lunare ale amoniacului, s-a

Tabelul II. Prelucrarea datelor obținute în anul 2002 pentru NH₃

Luna	Conc. max. lunară înregistrată (mg/m ³)	Conc. medie lunară înregistrată (mg/m ³)	CMA (mg/m ³)
Ianuarie	0,08	0,04	0,1
Februarie	0,14	0,04	0,1
Martie	0,05	0,02	0,1
Aprilie	0,04	0,02	0,1
Mai	0,04	0,02	0,1
Iunie	0,03	0,02	0,1
Iulie	0,08	0,03	0,1
August	0,04	0,02	0,1
Septembrie	0,05	0,02	0,1
Octombrie	0,03	0,02	0,1
Noiembrie	0,08	0,02	0,1
Decembrie	0,12	0,03	0,1

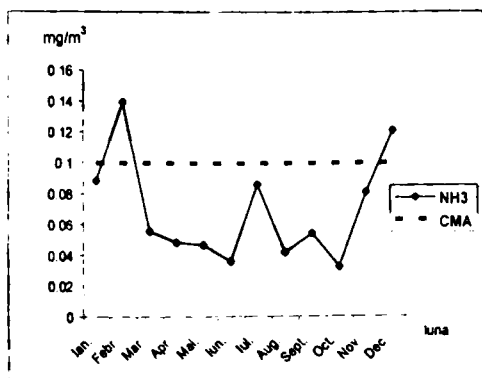


Figura 1. Evoluția concentrațiilor maxime lunare ale amoniacului în anul 2002

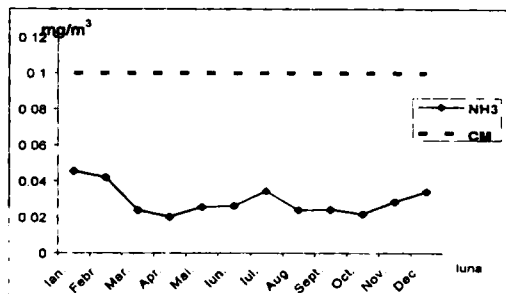


Figura 2. Evoluția concentrațiilor medii lunare ale amoniacului în anul 2002

constatat că nu depășesc concentrațiile maxime admisibile impuse de standardul legislativ, acesta fiind 0,1 mg/m³ (Tabelul II, Figura 1, Figura 2).

Dioxidul de azot (NO₂)

La prelucrarea datelor am ținut cont numai de concentrațiile maxime lunare. Nedepășind concentrațiile maxime admisibile, nici concentrațiile medii nu vor depăși valorile impuse de legislație.

Tabelul III. Prelucrarea datelor obținute în anul 2002 pentru NO₂

Luna	Conc. max. lunară înregistrată (mg/m ³)	Conc. medie lunară înregistrată (mg/m ³)	CMA-2002 (mg/m ³)	CMA-2010 (Data la care trebuie atinsă valoarea limită) (mg/m ³)
Ianuarie	0,035	0,020	0,1	0,04
Februarie	0,045	0,029	0,1	0,04
Martie	0,041	0,026	0,1	0,04
Aprilie	0,038	0,016	0,1	0,04
Mai	0,027	0,018	0,1	0,04
Iunie	0,032	0,024	0,1	0,04
Iulie	0,040	0,021	0,1	0,04
August	0,018	0,012	0,1	0,04
Septembrie	0,019	0,013	0,1	0,04
Octombrie	0,023	0,015	0,1	0,04
Noiembrie	0,032	0,019	0,1	0,04
Decembrie	0,036	0,021	0,1	0,04

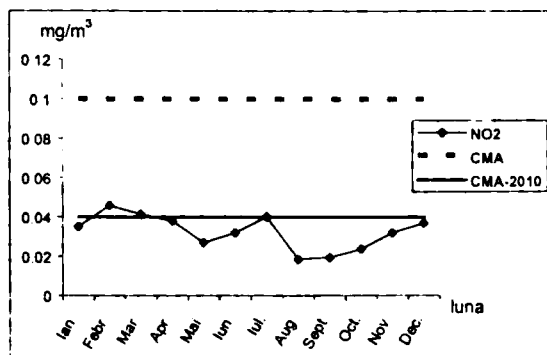


Figura 3. Evoluția concentrațiilor maxime lunare ale dioxidului de azot în anul 2002

Valoarea concentrației maxime admise, conform noului ordin, este depășită în luna februarie și martie. În luna iulie concentrația găsită este chiar la limită: $0,04 \text{ mg/m}^3$ (Tabelul III, Figura 3).

Dioxidul de sulf (SO_2)

Comparând valorile concentrațiilor obținute cu valorile concentrațiilor maxime admisibile în vigoare ($0,25 \text{ mg/m}^3$), și cu valorile noului ordin legislativ ($0,125 \text{ mg/m}^3$) la prelucrarea datelor (ținând cont

Tabelul IV. Prelucrarea datelor obținute în anul 2002 pentru SO_2

Luna	Conc. max. lunară înregistrată (mg/m^3)	Conc. medie lunară înregistrată (mg/m^3)	CMA-2002 (mg/m^3)	CMA-2007 *
Ianuarie	0,0034	0,0026	0,25	0,125
Februarie	0,0042	0,0033	0,25	0,125
Martie	0,0037	0,0027	0,25	0,125
Aprilie	0,0042	0,0029	0,25	0,125
Mai	0,0040	0,0031	0,25	0,125
Iunie	0,0041	0,0031	0,25	0,125
Iulie	0,0046	0,0038	0,25	0,125
August	0,0035	0,0030	0,25	0,125
Septembrie	0,0041	0,0034	0,25	0,125
Octombrie	0,0042	0,0034	0,25	0,125
Noiembrie	0,0043	0,0037	0,25	0,125
Decembrie	0,0042	0,0036	0,25	0,125

* (Data la care trebuie atinsă valoarea limită) (mg/m^3)

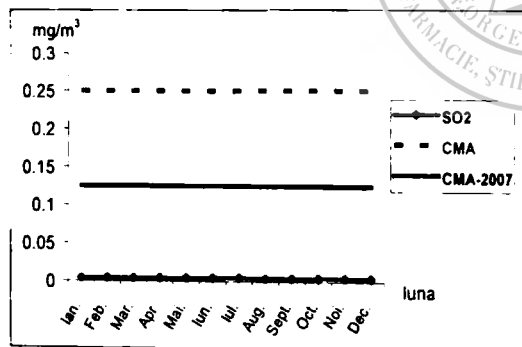


Figura 4. Evoluția concentrațiilor maxime lunare ale dioxidului de sulf în anul 2002

numai de concentrațiile maxime obținute), putem constata că aceste concentrații nu depășesc concentrațiile prevăzute de legislație în nici unul din cazuri (Tabelul IV, Figura 4).

Coefficientul sinergic

Efectul concomitent al mai multor poluanți se poate evalua determinând coeficientul sinergic. În cursul anului 2002, analizând evoluția coeficientului sinergic, s-au constatat concentrații maxime în lunile ianuarie, februarie, iulie, noiembrie și decembrie care depășesc valoarea concentrației maxime admisibile impuse de legislație. Aceste depășiri se datorează

emisiilor provenite de la S.C. AZOMUREȘ SA Târgu-Mureș, în condiții meteorologice ce n-au permis dispersia poluanților în atmosferă (ceață, calm atmosferic).

Analizând concentrațiile celor trei componenți gazeși s-a observat că cel mai mare aport la valorile crescute ale coeficientului sinergic îl are amoniacul, concentrațiile în cazul dioxidului de sulf și a bioxidului

Tabelul V. Valorile coeficientului sinergic înregistrate în anul 2002

Luna	Conc. max. lunară înregistrată (mg/m^3)	Conc. medie lunară înregistrată (mg/m^3)	CMA (mg/m^3)
Ianuarie	1,13	0,67	1
Februarie	1,83	0,72	1
Martie	0,93	0,50	1
Aprilie	0,87	0,37	1
Mai	0,68	0,45	1
Iunie	0,67	0,51	1
Iulie	1,21	0,57	1
August	0,54	0,37	1
Septembrie	0,73	0,38	1
Octombrie	0,51	0,38	1
Noiembrie	1,11	0,49	1
Decembrie	1,58	0,56	1

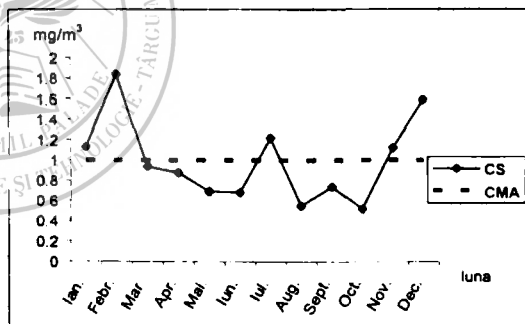


Figura 5. Evoluția concentrațiilor maxime lunare ale coeficientului sinergic în anul 2002 ($\text{SO}_2 + \text{NO}_2 + \text{NH}_3$)

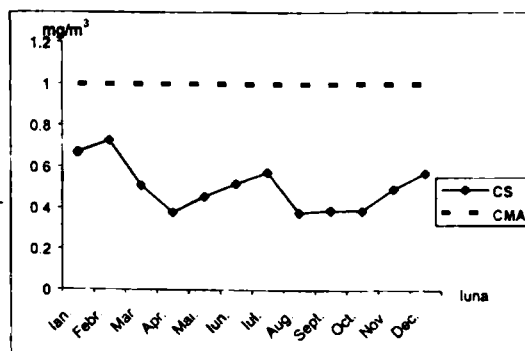


Figura 6. Evoluția concentrațiilor medii lunare ale coeficientului sinergic în anul 2002 ($\text{SO}_2 + \text{NO}_2 + \text{NH}_3$)

de azot nefiind crescute. Concentrațiile medii se încadrează sub valoarea concentrației maxime admisibile impusă de legislație (Tabelul V, Figura 5, Figura 6).

CONCLUZII

Aerul influențează sănătatea atât prin compoziția sa chimică, cât și prin proprietățile sale fizice (temperatură, umiditate, curenți de aer, radiații, presiune). În ceea ce privește compoziția chimică a acestuia, distingem influența exercitată asupra sănătății de variații în concentrația componentilor normali, cât și acțiunea pe care o exercită prezența în aer a unor componente străine.

În urma analizelor efectuate în anul 2002 s-a ajuns la concluzia că dintre polanții atmosferici controlați, pe raza municipiului Târgu-Mureș, poluarea produsă de SO_2 și NO_2 este sensibil mai scăzută față de cea cauzată de amoniac, unde valorile maxime lunare erau depășite în cele mai multe cazuri. Se poate afirma că valorile medii lunare s-au încadrat în limitele admise la toți indicatorii analizați.

Factorii meteorologici influențează în mod fundamental nivelul poluării atmosferice. Anumite condiții meteorologice: ceața, calmul atmosferic, nu permit dispersia poluanților în atmosferă, din această cauză s-au înregistrat unele valori ridicate ale concentrației polanților atmosferici, mai ales în timpul iernii.

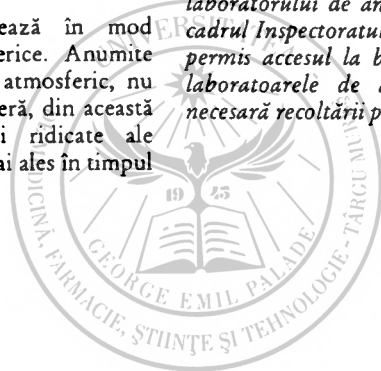
În final, putem constata că pe raza municipiului Târgu-Mureș, în anul 2002, aerul nu a fost poluat în mare măsură, dar este indicată atât aplicarea în continuare a măsurilor de protecție, cât și controlul periodic al concentrațiilor atmosferice cu poluanții la care ne-am referit.

BIBLIOGRAFIE

1. BOBICA N – *Elemente de ecologie și dreptul mediului inconjurător*, Editura Fundației Chemarea, Iași, 1994.
2. Mănescu S, Cucu M, Diaconescu ML – *Chimia sanitară a mediului*; Editura Medicală, București, 1994.
3. MĂNESCU S, CUCU M, TĂNĂSESCU GH et al – *Igiena*, Editura Medicală, București 1996.
4. Monitorul Oficial al României, Partea I, Nr.765/anul XIV, 21.X.2002, pg1-31.
5. ***STAS 10812-76- Determinarea amoniacului.
6. ***STAS 10329-75- Determinarea dioxidului de azot.
7. ***STAS 10194-89- Determinarea dioxidului de sulf.

MULȚUMIRI:

Mulțumim d-nei ing. Emilia Ștefănescu, șefa laboratorului de analize chimice și fizico-chimice din cadrul Inspectoratului de Protecția Mediului, care ne-a permis accesul la baza de date a inspectoratului, în laboratoarele de analize chimice și la aparatura necesară recoltării probelor.



Nivelul de cunoștințe al tinerilor despre tuberculoză înainte și după transmiterea unui mesaj educațional

Monica Sabău¹, Monica Dănilă², Domnica Dinoiași¹, Zsuzsanna Soos¹,
V. Bacărea¹, Edith Fekete³

Instituirea unui sondaj aleator nerepetat la două loturi de tineri (elevi și studenți anul I medicină), cu vârste medii de 17,2 ani și 19,9 ani privind cunoștințele despre tuberculoză, sondaj efectuat înainte și după un mesaj educațional a indicat un nivel inițial nesatisfăcător de cunoștințe (note sub 7) la 51,57% dintre elevi și la 70% dintre studenți (media notelor 6,78 și 6,45, deviația standard 1,16 și 0,74 și coeficientul de variație de 17,13% și 11,5%).

Eficiența mesajului educațional a fost dovedită de creșterea semnificativă a numărului de persoane cu răspunsuri corecte după mesaj, de creșterea mediei notelor la 8,89 și 8,79, precum și de scăderea valorilor coeficientului de variație a răspunsurilor post-mesaj la 7,07% respectiv 8,3%. Volumele loturilor, fiind acoperitoare volumelor eșantioanelor reprezentative, rezultatele se pot extrapola la populația județului Mureș și în consecință considerăm utilă extinderea unor programe de informare-educare în domeniul abordat și la alte categorii de tineri.

Cuvinte cheie: sondaj, tuberculoză, mesaj educațional.

The study was performed on two groups of young people, pupils and medical students (mean age 17,2 and 19,9 years) regarding the knowledge of tuberculosis using a self-completed questionnaire before and after an educational message.

We have noticed that the knowledge before the message has been unsatisfactory, 51,57% of the pupils and 70% of the medical students in the first year of training having marks under 7 (mean marks 6,78 and 6,45, standard deviation 1,16 and 0,74, coefficient of variation 17,13% and 11,5%). The efficiency of the message was proved by the increase of mean marks to 8,89 and 8,79, by the statistically significant differences between the correct answer after message as compared with the initially on ($p < 0,001$) as well as by the decreased value of the coefficient of variation to 7,07% and 8,3%.

The sample size being representative for the people of 17 and 20 years from our district, we emphasize the important role of a constant educational programme in the field.

Key words: survey, tuberculosis, educational message.

Tuberculoza continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, cu serioase implicații economice și sociale, endemia prin tuberculoză în anumite zone ale globului devenind mai extinsă și de la an la an mai periculoasă.^{1,4,11,12}

Nivelul incidenței globale a tuberculozei în țara noastră a crescut progresiv după 1985, a ajuns la

138,7‰ de locuitori în anul 2002, fiind una din cele mai ridicate valori din Europa.^{1,2,4,7,8}

În asemenea circumstanțe se impune atât o reconsiderare cât și o mediatizare susținută a aspectelor epidemiologice ale tuberculozei, elemente esențiale ale prevenției primare pentru creșterea calității măsurilor prevenționale.^{5,9,12}

Acțiunile de informare-educare-comunicare și de promovare a unor comportamente sănătoase sunt cu deosebire importante.¹⁰

Aprecierea nivelului de cunoștințe privind epidemiologia și profilaxia tuberculozei pe care le au tinerii și compararea cu cele înregistrate după un mesaj educațional a constituit obiectul studiului inițiat de noi.

¹Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³CSP Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Monica Sabău, Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540 139 Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Am apelat la un sondaj aleator nerepetat aplicat înainte și după transmiterea unui mesaj educațional la un număr de 105 elevi din clasa a XI-a a două licee teoretice din Tg. Mureș și la 105 studenți din anul I medicină a U.M.F. Tg. Mureș.

Au completat corect și complet chestionarele 95 elevi și 100 studenți, care au reprezentat loturile de lucru.

Vârsta medie a elevilor a fost de 17,2 ani, iar cea a studenților de 19,9 ani. Volumul loturilor chestionate a fost mai mare decât volumul eșantioanelor reprezentative pentru populația de 17 ani, respectiv 20 ani a județului Mureș (eșantion elevi 94,82 ani, eșantion studenți 95,03 ani), volum calculat la un nivel de încredere de 95% și o eroare de reprezentativitate de $\pm 5\%$.

Chestionarul a inclus 38 de întrebări, întrebări închise, bi sau trichotomice, respectiv întrebări semiînchise cu răspunsuri propuse sau formulate de subiectul interogat. Rezultatele au fost sintetizate în 9 fișiere pe următoarele probleme: situația tuberculozei în țara noastră; dacă tuberculoza este vindecabilă și prevenibilă; sursele de germeni și posibilitatea de transmitere a bacilului tuberculos; localizări și semne clinice de recunoaștere a bolii; mijloace de prevenție.

Persoanele au mai fost interogate despre sursele informative pe care le-au avut privind problematica tuberculozei, la momentul primului sondaj.

Testul s-a desfășurat în două etape: înainte de emiterea mesajului educațional în scopul aprecierii nivelului inițial de cunoștințe și după mesaj pentru evaluarea eficienței acestuia.

Răspunsurile au fost cotate conform unui punctaj cu note cuprinse între 1-9,88. Chestionarea a fost anonimă, răspunsurile fiind date în aceeași sedință iar pentru o clasă de elevi și după 3 săptămâni de la instructaj.

Au fost analizate frecvențele procentuale ale răspunsurilor, notele acordate fiecărui subiect și pe eșantioane, fiind calculați indicatorii statistici: media aritmetică, deviația standard, coeficientul de variație.

Eficiența mesajului educațional a fost apreciată prin compararea statistică (testul Student) a rezultatelor celor două teste (T_1 și T_2) pe fiecare lot și între loturi, precum și prin aprecierea ratei de creștere sau de scădere a răspunsurilor cu note peste 7 post-mesaj, față de răspunsurile inițiale.

Pentru întrebările privind modalitățile de transmitere a bolii și pentru măsurile prevenționale am făcut și validarea răspunsurilor folosind întrebări care s-au repetat (întrebare închisă binară și întrebare semiînchisă).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Frecvențele procentuale ale răspunsurilor la principalele probleme abordate, pe teste și pe loturi sunt notate în tabelul I.

S-au înregistrat procentaje variabile ale răspunsurilor corecte la T_1 , astfel, procentaje peste 70%

la problemele privind incidența tuberculozei la noi în țară, localizarea pulmonară a procesului, transmiterea aerogenă; procentaje de 50-70% la: modalitățile de transmitere altele decât prin aer, semnele clinice de recunoaștere a bolii; procentaje sub 50%: alte localizări ale tuberculozei exceptând tuberculoza pulmonară; mijloace concrete de prevenție inclusiv vaccinarea.

Nivelul global de cunoștințe la prima testare a fost apreciat prin media aritmetică a notelor individuale care a fost de 6,64 pentru elevi și de 6,45 pentru studenți. Nivelul inițial de cunoștințe a fost redus la 49 de elevi (51,57%) și 70 de studenți (70%), care au obținut note sub 5 și între 5-6,99.

Valorile coeficienților de variație a notelor obținute la primul test de elevi și studenți de 17,13% respectiv de 11,5% și o DS de 1,16 și 0,74 indică o dispersie relativ omogenă a notelor individuale în jurul mediei (Tabelul II).

Diferența statistic semnificativă ($p=0,040$) a nivelului inițial de cunoștințe al studenților față de cel al elevilor relevă o autoapreciere ceva mai reală a studenților, cu toate că nivelul de cunoștințe îl considerăm lacunar și insuficient. De altfel, nivelul nesatisfăcător al cunoștințelor a fost acceptat chiar de persoanele investigate, care recunosc în 92,6% (elevi) și 99% (studenți) că mai au nevoie de informații suplimentare.

Cunoștințele pe care le dețineau au fost obținute în special prin mijloace audio-vizuale (28,4% elevi și 36% studenți), implicarea personalului medical în educare și informare fiind evidentă doar la studenți (69%) și neglijabilă la elevi (4,8%).

Eficiența mesajului educațional este relevantă de diferența statistic semnificativă găsită ($p<0,001$) între numărul de elevi respectiv de studenți ale căror răspunsuri au fost cotate cu note peste 7 la T_2 față de T_1 , (Tabelul III).

Pentru eficiența mesajului educațional pledează de asemenea obținerea la T_2 a unor medii în jur de 8,80 (8,89 și 8,79), cu o rată de creștere a notelor peste 7 de 104,3% la lotul de elevi și de 226,6% la lotul de studenți, precum și scăderea coeficientului de variație a răspunsurilor de la 11,13% la 7,07% și de la 11,5% la 8,3%. Aceasta denotă micșorarea ariei de împrăștiere a notelor individuale în jurul mediei loturilor, deci o creștere a omogenității nivelului de cunoștințe la ambele loturi, creștere mai marcată la elevi (Tabelul II).

Elevii au acumulat mai multe cunoștințe după mesaj, în timp ce la studenți acumularea a fost mai mică, cunoștințele inițiale fiind mai bune.

Nu am remarcat diferențe ale nivelului de cunoștințe după instructaj între cele două loturi ($p=0,592$), existând o autoapreciere sensibil egală pentru noțiunile prezentate în instructaj.

Validarea răspunsurilor post-mesaj a fost de 100% pentru răspunsurile privind transmiterea aerogenă și prin alimente la ambele loturi, iar în privința mijloacelor de prevenție, cu referire la vaccinare, validarea s-a făcut în 96,73% (lot elevi) și 97,77% (lot studenți).

Tabelul I. Frecvențele procentuale ale răspunsurilor pe loturi și teste

Întrebări	Nr. elevi (95)	Nr. (%)	Nr. studenți (100)	Nr. (%)
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
1* Care este situația TBC la noi	31 (32,63)	44 (46,31)	29 (29,0)	99 (99,0)
- boală frecventă	68 (71,57)	89 (93,68)	84 (84,0)	84 (84,0)
- în creștere	0	-	2 (2,0)	1 (1,0)
- frecvență mică	2 (2,10)	-	1 (1,0)	0
- în scădere	2 (2,10)	-	-	-
- nu știu	-	-	-	-
2 Este TBC o boală vindecabilă	52 (54,7)	95 (100)	68 (68,0)	100
- da	10 (10,5)	-	17 (17,0)	0
- nu	33 (34,7)	-	15 (15,0)	0
- nu știu	-	-	-	-
3* Care sunt suporturile materiale de transmitere a bacilului tuberculos	64 (67,3)	90 (94,73)	81 (81,0)	100
- aer	38 (40,0)	72 (75,78)	19 (19,0)	84 (84,0)
- alimente	48 (50,2)	14 (14,73)	2 (2,0)	0
- sânge	21 (22,1)	0	2 (2,0)	0
- apă	3 (8,3)	87 (91,57)	6 (6,0)	82 (82,0)
- puroi	-	-	-	-
4 Este posibilă transmiterea bolnav-anturaj	54 (56,84)	95 (100)	82 (82,0)	98 (98,0)
- da	17 (17,89)	-	10 (10,0)	2 (2,0)
- nu	24 (25,26)	-	8 (8,0)	-
- nu știu	-	-	-	-
5* Localizări predilecte ale tuberculozei	90 (94,73)	92 (96,84)	100	100
- plămâni	4 (4,21)	2 (2,10)	2 (2,0)	1 (1,0)
- stomac	1 (1,05)	-	0	0
- ficat	1 (1,05)	83 (87,36)	9 (9,0)	64 (64,0)
- meninge	0	83 (87,36)	2 (2,0)	50 (50,0)
- intestin	2 (2,10)	4 (4,21)	1 (1,0)	6 (6,0)
- piele	0	67 (70,52)	5 (5,0)	32 (32,0)
- oase-articulații	0	31 (32,63)	2 (2,0)	12 (12,0)
- organe genitale	0	-	-	-
6* Semne clinice de recunoaștere	0	71 (74,73)	36 (36,0)	74 (74,0)
- subfebrilități	0	65 (68,42)	10 (10,0)	18 (18,0)
- astenie	33 (34,73)	88 (92,63)	61 (61,0)	96 (96,0)
- tuse	8 (8,42)	12 (12,63)	15 (15,0)	86 (86,0)
- scăderea apetitului	10 (10,52)	80 (84,21)	10 (10,0)	90 (90,0)
- scăderea în greutate	0	12 (12,63)	0	30 (30,0)
- poluare	0	30 (31,57)	6 (6,0)	36 (36,0)
- transpirații nocturne	44 (46,30)	-	0	0
- nu știu	-	-	-	-
7 Este tuberculoza prevenibilă	75 (78,9)	95 (100)	79 (79,0)	99 (99,0)
- da	1 (1,05)	-	6 (6,0)	1 (1,0)
- nu	19 (20,0)	-	15 (15,0)	-
- nu știu	-	-	-	-
8* Mijloace de prevenție	16 (16,84)	87 (91,57)	20 (20,0)	98 (98,0)
- măsuri igienice - (individuale, colective)	10 (10,5)	72 (75,78)	24 (24,0)	40 (40,0)
- evitare contact cu bolnavi	4 (4,2)	43 (45,26)	27 (27,0)	52 (52,0)
- evitare locuri aglomerate	16 (16,8)	92 (96,84)	26 (26,0)	90 (90,0)
- vaccinare	11 (11,5)	82 (86,31)	20 (20,0)	98 (98,0)
- reducerea fumatului	5 (5,2)	77 (81,05)	6 (6,0)	66 (66,0)
- reducerea consumului de alcool	15 (15,7)	89 (93,68)	21 (21,0)	88 (88,0)
- MRF - profilactice	5 (5,2)	87 (91,57)	8 (8,0)	72 (72,0)
- alimentație adecvată, cantitativ/calitativ	-	-	-	-
9 Se face vaccinare anti-TBC la noi în țară	12 (12,6)	83 (87,36)	16 (16,0)	98 (98,0)
- da	29 (30,5)	12 (12,63)	10 (10,0)	2 (2,0)
- nu	54 (56,8)	-	74 (74,0)	0
- nu știu	-	-	-	-

Legendă: * pot fi mai multe răspunsuri corecte; T₁ - testul inițial; T₂ - testul post mesaj educațional

La unul din licee am verificat cunoștințele și la 3 săptămâni de la mesajul educațional (T₂), când nivelul general al cunoștințelor a fost ceva mai redus dar destul de satisfăcător (media notelor 8,12), fără diferențe semnificative între răspunsurile la T₂ și T₁, (p=0,086).

Cu toate acestea, prelegeri ceva mai ample, eventual repetarea instructajului insistându-se pe lipsurile remarcate, ar putea contribui la sedimentarea

cunoștințelor, mediatizarea susținută și repetată constituind un element esențial al prevenției primare.

Valorile indicatorilor statistici ne permit să considerăm că instructajul și-a atins în bună măsură scopul educativ.

Având în vedere faptul că volumul loturilor a fost acoperitor volumului eșantioanelor reprezentative, apreciem utile aceste programe de informare – educare

Tabelul II. Nivelul cunoștințelor apreciate prin notele obținute la chestionare

Indicatori statistici Loturi	Note obținute							
	Înainte de mesaj (T ₁)				După mesaj (T ₂)			
	sub 5	între 5-6,99	între 7-8,99	între 9-10	sub 5	între 5-6,99	între 7-8,99	între 9-10
Elevi nr. = 95	5 (5,26%)	44 (46,31%)	46 (48,42%)	-	-	1 (1,05%)	45 (47,36%)	49 (51,57%)
Media notelor		6,64					8,89	
Deviația standard		1,16					0,63	
Coefficient de variație		17,13%					7,07%	
Interval de încredere		6,55 - 7,02					8,77 - 9,02	
Studenți nr. = 100	2 (2,0%)	68 (68,0%)	30 (30,0%)	-	-	2 (2,0%)	47 (47,0%)	51 (51,0%)
Media notelor		6,45					8,79	
Deviația standard		0,74					0,73	
Coefficient de variație		11,5%					8,3%	
Interval de încredere		6,58 - 6,29					8,64 - 8,93	

Tabelul III. Eficiența mesajului educațional

Test	Număr persoane			
	Elevi cu răspunsuri		Studenți cu răspunsuri	
	corecte	incorecte	corecte	incorecte
T ₁	46	49	30	70
T ₂	94	1	98	2

P<0,001

p<0,001

în domeniul abordat și necesar de extins și la alte grupuri populaționale de tineri.

Luând în considerare valorile intervalului de încredere ale nivelului de cunoștințe apreciat prin media notelor după instructaj, precum și reprezentativitatea cantitativă a loturilor, se poate estima că la grupurile populaționale din care s-au extras loturile, media notelor după un eventual instructaj de acest gen, se va plasa între 8,77-9,02 la populația de 17 ani și între 8,64-8,93 pentru cea de 20 ani.

Alegerea adolescenților și adulților tineri din unitățile de învățământ făcută de noi, a ținut cont atât de facilitatea accesului și a posibilităților de abordare, cât și de vârstă, deoarece la acest segment populațional este perioada în care se formează și se consolidează comportamentul de viață. Tinerii au nevoie de informații privind starea de sănătate și de cunoștințe privind mijloacele prin care pot să o păstreze.

În concluzie, rezultatele obținute relevă:

- existența unor lacune în cunoștințele inițiale ale tinerilor (elevi și studenți) referitoare la tuberculoză, documentată de note nesatisfăcătoare (media notelor 6,78 și 6,45, coeficient de variație 17,13% și 11,5%);

- eficiența mesajului educațional dovedită de îmbunătățirea notelor, media 8,89 și 8,79 și de scăderea valorilor coeficientului de variație la 7,07%, respectiv 8,3%;

- necesitatea extinderii programelor de informare-educare privind aspectele epidemiologice ale tuberculozei și la alte grupuri de tineri, menite să orienteze eforturile către prevenția primară.

BIBLIOGRAFIE

1. DIDILESCU C, PLOPEANU D - *Aspecte ale evoluției endemiei prin tuberculoză în Municipiul București în anul 2001*, Pneumologia, 2000, L:217-219
2. DIDILESCU C, CREȚUL R, STOICESCU IP - *Evoluția incidenței tuberculozei la nivel național la copii în ultimii 10 ani*, Pneumologia, 2001, LI:142
3. DIDILESCU C, CREȚUL R, NIȚU M - *Incapacitate temporară de muncă determinată de bolile aparatului respirator și de tuberculoză în România și în județul Dolj, în anul 2000*, Pneumologia, 2002, LI:281-285
4. INFUSO A, ANTOINE D - *Recent trends in tuberculosis notification in Europe*, Pneumologia, 2002, LI:124
5. SANCHEZ-PEREZ HJ, FLORES-HERNÁNDEZ JA, JANSÁ JM et al - *Pulmonary tuberculosis and associated factors in areas of high level of poverty*, Int J Epidemiol, 2001, 30:386-393
6. SCHWOEBEL V, DELPHINE A - *Tuberculose en Europe: une situation contrastée*, Rev Prat (Med Gen), 2000, 14:1257-1260
7. STOICESCU IP, DIDILESCU C, PLOPEANU D - *Tuberculoza în primul an al mileniului III în România*, Pneumologia, 2002, LI:9-14
8. STOICESCU IP, DIDILESCU C, HUSAR I - *Incidența tuberculozei în România în anul 2002*, Pneumologia, 2003, 52:7-14
9. *** CDC - Atlanta Georgia: *Prevention and tratament of tuberculosis among patients infected with HIV: In Principles of Therapy and Revised recomandation*, MMWR, 1998, 47:1-63
10. *** Ministerul Sănătății și Familiei - *Programul Național de control al tuberculozei 2001-2005*, București, 2001
11. World Health Organization - *Global Tuberculosis Control*, WHO Raport, 1999, Geneva, WHO, 1999
12. World Health Organization - *Global Tuberculosis Control*, WHO Raport, 2001, Geneva, WHO, 2001

Studii de dizolvare din comprimate retard de ibuprofen formulate cu Eudragit RS

Emese Sipos, Adriana Ciurba, Erzsébet Arday

În ultimele decenii diferite tipuri de polimetacrilati, cunoscuți sub numele comercial de Eudragit au cucerit un teren din ce în ce mai mare în prepararea medicamentelor. Scopul acestui studiu experimental a fost urmărirea cineticii de dizolvare a diferitelor substanțe active (diclofenac sodic, teofilină, ibuprofen) din comprimate realizate cu polimerul Eudragit RS. Variind raportul dintre substanță activă și Eudragit RS (5:1; 6:1), respectiv al cantității de PEG (0% - 15%) s-a preparat comprimate cu un conținut de 100 de mg de diclofenac sodic, cu 250 mg de teofilină și cu 250 mg ibuprofen. Studiile de dizolvare s-au realizat folosind agitatoare cu paletă (50 rotație/minut), în medii de cedare acidă și bazică, la 37°C. Pentru determinări cantitative s-a folosit un spectrofotometru UV. Cantitatea de polimer, respectiv de plastifiant (PEG) a influențat cedarea substanțelor active. Pentru descrierea procesului de cedare s-au utilizat mai multe modele matematice (Higuchi, Fick, Rosin-Ramler-Sperling-Weibull, Hixon-Crowell, cinetica de ordinul întâi). Odată cu creșterea cantității de Eudragit și cu scăderea proporției de PEG crește și efectul de retardare. Comparând factorii de corelare s-a putut alege modelul matematic care descrie cel mai bine procesul de dizolvare.

Cuvintele cheie: ibuprofen, Eudragit, retard

In the last few years different types the polymethacrylate known name is Eudragit, have been employed in the preparations the drugs. This study investigates the kinetics of the release of different substances (diclofenac sodium, theophylline, ibuprofen) from tablets formulations with Eudragit RS. Changing the drug to Eudragit RS ratios (5:1; 6:1), and the amount of PEG (0% - 15%) prepared the tablets with 100 mg de diclofenac sodium, with 250 mg theophylline and with 250 mg ibuprofen.

Dissolution testing was carried using a paddle method (50 r/min), in dissolution medium was either acid or alkaline, at 37°C. The drugs content was assayed spectrophotometrically UV. The amount of polymer and the plastifiant (PEG) influence the dissolution behaviour of drugs. For describing the process release using more of mathematical models (Higuchi, Fick, Rosin-Ramler-Sperling-Weibull, Hixon-Crowell, first order equation).

The retardation effect increase with increasing amount the Eudragit and decreasing amount the PEG.

Comparison the degree of correlation succeeded select of mathematical models was found to be best described by the release process.

Key words: ibuprofen, Eudragit, retard

Utilizarea comprimatelor retard are scopul de a îmbunătăți acțiunea farmaceutică a substanței active încorporate în aceste forme.¹

Scopul acestui studiu experimental a fost obținerea unor comprimate retard cu ibuprofen, folosind ca agent de retardare un polimetacrilat, cunoscut sub numele comercial de Eudragit RS 30 D. La un raport constant de ibuprofen : Eudragit RS 30 D (6:1), variind cantitatea de PEG 4000 folosit (0-15%), s-au preparat patru compoziții de comprimate retard.

Pentru caracterizarea procesului de dizolvare s-au aplicat mai multe metode matematice.^{2,3}

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale folosite:

-Ibuprofen (Terapia Cluj)

-Eudragit RS 30 D (Rhom Pharma, Weiterstadt, Germania)

-PEG 4000

-sorbitol (Terapia Cluj)

-stearat de magneziu

-pahare Berzelius, mojar, sită cu diametrul porilor de 0.315 mm pentru granulara umedă (sita nr. V, conform FR.X.)

-mașină de comprimat excentric

-aparat de dizolvare ERWEKA DT 80

-lichid intestinal artificial cu pH=7,5 (6,80g NaH₂PO₄, 1,52g NaOH și apă distilată până la 1000g)

-spectrofotometru UNICAM UV/VIS (UV2-30102, ATI Unicam, Cambrige, UK)

Metodă

S-au preparat comprimate retard cu greutate de 500 mg, cu un conținut de 400 mg ibuprofen, prin granulare umedă. Raportul dintre substanța activă (ibuprofen) și Eudragit RS 30 D (substanță solidă) a fost 6:1. În suspensia apoasă de Eudragit RS 30 D s-a dizolvat polietilenglicolul 4000 în diferite cantități: 0%, 5%, 10%, 15%.

Aceste raporturi și procente, precum și componentele comprimatelor preparate sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Compoziția comprimatelor cu conținut de ibuprofen

Ibuprofen: Eudragit RS 30 D	6 : 1			
substanță solidă				
Ibuprofen (mg)	400,00			
Eudragit RS 30 D (mg)	66,66			
Eudragit RS 30 D suspensie apoasă de 30% (mg)	74,06			
Conținutul în PEG 400 al % suspensiei apoase de	0	5	10	15
Eudragit RS 30 D mg	0	3,70	7,40	11,11
Stearat de magneziu (mg)	2,50			
Sorbitol (mg)	ad 500,00			

Prima dată s-au preparat suspensiile de granulare. În suspensiile apoase de Eudragit de 30% s-au dizolvat la temperatura camerei cantitățile corespunzătoare de PEG-400 pentru a obține suspensii cu conținut de 0%, 5%, 10% și 15% de excipient plastifiant.

Cu suspensiile astfel obținute s-a granulat ibuprofenul fin pulverizat, într-un mojar, omogenizând bine cu suspensia de granulare adăugată treptat, în picături. Masa obținută s-a trecut prin sita nr. V (FR.X.), obținându-se granule uniforme, sferice, cu diametrul de 0,315 mm. Granulatul obținut s-a păstrat în etuvă la temperatura de 40 °C, până la greutate constantă.

Granulatul s-a amestecat cu stearatul de magneziu, luat în lucru în proporție de 0,5%, și cu sorbitol, a cărei cantitate a fost în prealabil calculată, pentru a obține comprimate cu masa de 500 mg.

Comprimarea s-a efectuat cu mașina de comprimat excentric, folosind ponoșoare cu diametrul de 13 mm.

S-au obținut comprimate cu greutate de 500 mg, cu diametrul de 13 mm, cu conținut în ibuprofen de 400 mg. Comprimatele obținute au formă de disc, aspect uniform, suprafața lucioasă și margini intacte.

Aparatul de dizolvare este format din 6 cilindri, cu capacitate nominală de 1000 ml, cu 6 agitatoare cu paletă, care efectuează mișcări de rotație uniforme. Cilindri sunt așezați într-o baie de apă termostatăă, reglabilă.

Experimentele s-au efectuat în mediu alcalin, deoarece ibuprofenul nu se dizolvă nici în apă, nici în mediu acid.

În vasele cilindrice ale aparatului s-au introdus câte 900 ml lichid intestinal artificial. Baia de apă era termostatăă la 37°C, iar viteza de rotație a agitatoarelor la 50 rotație/minut.

Probele de analizat s-au introdus în vase, și la intervalele de timp bine determinate (15, 30, 45, 60, 75, 90, 115, 130, 160, 190, 230, 260, 290, 330, 360 minute) s-au prelevat probe cu câte 2 ml din fiecare cilindru, care au fost înlocuite cu 2 ml de mediu de dizolvare. Probele au fost prelevate de la jumătatea distanței dintre suprafața mediului de dizolvare și baza paletelor și cel puțin 10 mm de peretele vasului. După o prealabilă diluare, s-a determinat concentrația probelor prin spectrofotometrie în UV la lungimea de undă de 265 nm.

REZULTATE

Figura 1 prezintă curbele de cedare ale ibuprofenului din comprimate retard studiate.

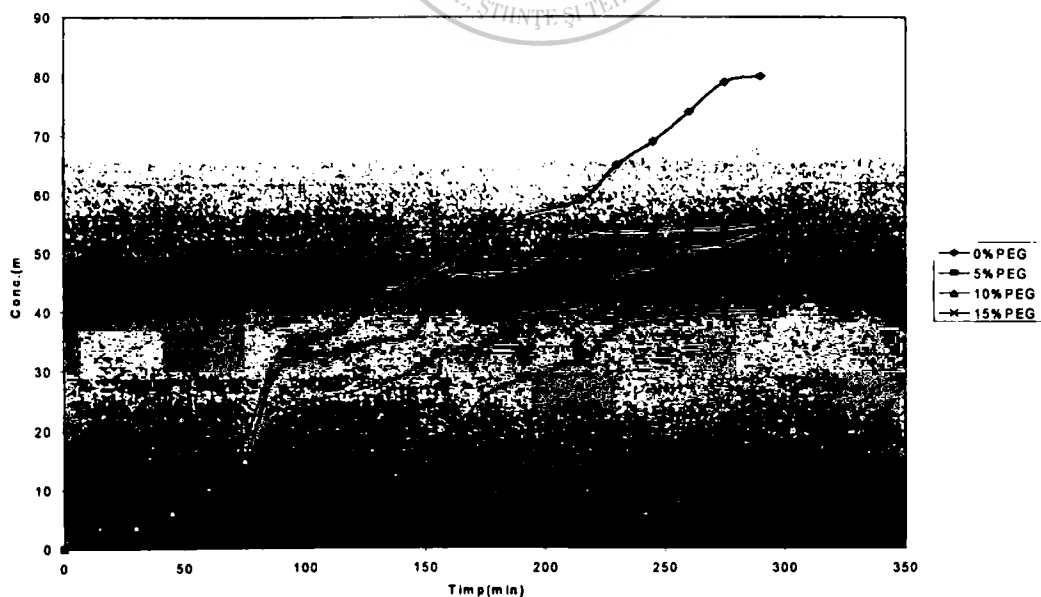


Figura 1. Curbele de disoluție pentru comprimatele cu 0%, 5%, 10% și 15% PEG-4000 în mediu alcalin

Pentru interpretarea rezultatelor obținute în urma studiului cedării ibuprofenului din matrițe sferice lipofile, s-au folosit mai multe modele cinetice.^{4,5,6}

1. Modelul cinetic de ordinul întâi

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp(-k^*t)$$

M_t = cantitatea de substanță activă eliberată în timpul t

M_∞ = cantitatea totală de substanță activă eliberată

k = constanta de dizolvare

t = timp

Activitatea substanței din rezervor scade exponențial, iar disoluția substanței active este proporțională cu activitatea reziduală.

2. Modelul cinetic Higuchi

$$M_t/M_\infty = k^*t^{1/2}$$

Acest model este foarte des folosit la descrierea disoluției substanței active din forme farmaceutice de tip matriță cu formă plană. Se folosește în cazul în care eliberarea substanței este independentă de forma sistemului cercetat.

3. Modelul cinetic Baker – Lonsdale

$$3/2[1-(1-M_t/M_\infty)^{2/3}] - M_t/M_\infty = k^*t$$

Acest model caracterizează disoluția substanței active din matrițe de formă sferică. Procesul care determină viteza de cedare a substanței active este difuziunea.

4. Modelul cinetic Hixon – Crowell

$$(1 - M_t/M_\infty)^{1/3} = 1 - k^*t$$

M_t = cantitatea de substanță rămasă nedizolvată în timpul t

M_∞ = cantitatea inițială de substanță

k = constanta care conține densitatea substanței, constanta de difuziune și solubilitatea substanței, vâscozitatea mediului de disoluție, precum și grosimea stratului de difuziune.

Se poate folosi la descrierea proceselor de tip dizolvare, în cazul când suprafața de dizolvare nu se schimbă într-o măsură considerabilă. Această ecuație presupune că mărirea granulelor, particulelor să fie uniformă și regulată.

5. Modelul cinetic Nernst

$$\ln[C_s/(C_s - C)] = \ln K + \alpha \ln t$$

C_s = cantitatea inițială a farmaconului

C = cantitatea de substanță dizolvată în timpul t

K = constanta timpului t de dizolvare

α = constanta care caracterizează forma curbei de disoluție

6. Modelul de difuziune Fick

$$M_t/M_\infty = k^*t^n$$

Valoarea exponențialului n caracterizează mecanismul disoluției substanței active:

$n=0,5$ -difuziune Fick

$0,5 < n < 1$ -nu e transport de tip Fick

$n=1$ -cinetică de ordinul zero

$n > 1$ -în cazul sistemelor poroase sau tridimensionale, transportul nu e de tip Fick

Grosimea stratului de polimer influențează foarte mult eliberarea substanței active. În cazul sistemelor matrix, viteza de disoluție nu este influențată de pH-ul

mediului de disoluție. Incorporarea substanțelor auxiliare cu rol de umectant în stratul de polimer, accelerează eliberarea substanței active.

7. Modelul cinetic Rosin-Rammler-Bennet-Sperling-Weibull

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp(-[(t - t_0)/\tau]^\beta)$$

t_0 = timpul de întârziere

τ = timpul necesar pentru disoluția cantității de 63,2% din substanța activă

β = constantă care caracterizează forma curbei de disoluție

Valoarea constantei beta caracterizează procesul de disoluție:

$\beta=0$, este un proces artificial, pe graficul reprezentat (lg concentrației în funcție de timp), curba de disoluție apare sub forma unei linii orizontale

$0 < \beta < 1,0$, curba, după o disoluție inițială accentuată, devine asemănătoare cu curba de saturație

$0,5 < \beta < 1,0$, este cazul cel mai des întâlnit. Chiar dacă în timpul disoluției se petrece și dezintegrarea, aceasta este atât accelerată, încât nu influențează cinetica dizolvării

$\beta = 1,0$, este un proces de disoluție de ordinul întâi

$\beta > 1,0$, rezultă o curbă sigmoidă. După o fază inițială lentă, eliberarea substanței active se accelerează, iar pe lângă procesul de dizolvare, paralel, au loc alte procese cu o viteză apropiată de cea a vitezei de disoluție (ex. dezintegrare, difuziune).

Constantele obținute în cazul aplicării modelului cineticii de ordinul întâi sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II. Constantele obținute în cazul modelului cineticii de ordinul întâi

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
k	0,0163	0,0169	0,0191	0,1889
R^2	0,9827	0,9678	0,9898	0,9867

Tabelul III prezintă rezultatele obținute în cazul aplicării modelului cinetic Higuchi.

Tabelul III. Constantele obținute în cazul modelului cinetic Higuchi

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
k	0,0068	0,03319	0,0463	0,0581
R^2	0,9694	0,9509	0,9770	0,9707

Tabelul IV ilustrează valorile constantelor obținute la aplicarea modelului cinetic Hixson.

Tabelul IV. Constantele obținute prin aplicarea modelului cinetic Hixson

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
k	0,0002	0,0015	0,0022	0,0029
R^2	0,9826	0,9807	0,9831	0,9809

Tabelul V prezintă rezultatele obținute după aplicarea modelului cinetic Nernst.

Tabelul V. Constantele obținute după aplicarea modelului Nernst

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
K	0,0014	0,0025	0,0093	0,0087
α	0,8719	1,1429	0,9416	1,0355
k	0,0005	0,0054	0,0069	0,0100
R ²	0,9875	0,9813	0,9873	0,9830

Tabelul VI ne dă rezultatele obținute la aplicarea modelului de difuziune Fick .

Tabelul VI. Constantele obținute prin aplicarea modelului Fick

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
k	0,0208	0,0047	0,0166	0,0016
R ²	0,9858	0,9861	0,9933	0,9973

Tabelul VII ilustrează valorile constantelor obținute la aplicarea modelului cinetic Weibull.

Tabelul VII. Constantele obținute în cazul modelului cinetic Weibull

Constante	6 : 1			
	0%	5%	10%	15%
T ₀	2,6924	5,7156	5,2159	4,9958
τ	177,4750	185,8437	142,9078	93,2145
β	0,8634	1,0190	0,8272	0,9145
R ²	0,9879	0,9938	0,9907	0,0016

CONCLUZII

Obținând curbele de disoluție la controlul cedării substanței active s-a ajuns la concluzia că comprimatele cu conținut de 5% PEG prezintă cea mai lentă cedare a substanței active, deci efectul de retardare este mai accentuat. În cazul comprimatelor care nu conțin plastifiant, cantitatea de Eudragit nu influențează timpul de disoluție.

Pentru interpretarea rezultatelor obținute în urma studiului cedării substanței active, s-au aplicat mai multe modele matematice (modelul cinetic de ordinul întâi, modelul Higuchi, Hixson, Nernst, Fick, Rosin-Rammler-Sperling-Weibull).

Descrierea procesului de disoluție corespunde modelului cinetic de ordinul întâi, dar acesta este numai un rezultat aproximativ.

Modelul cinetic Higuchi se poate aplica cu un factor de corelație mai mic, tocmai datorită faptului că acest model nu ia în considerare transformările dinamice ale comprimatului, cauzată de umflarea polimerului.

După modelul Hixson - Crowell potrivit factorilor de corelație relativ ridicate se poate spune că forma comprimatelor s-a schimbat în timpul dizolvării, fapt ce era de altfel așteptat, datorită umflării PEG-lui și formării de către acesta de pori.

Aplicând modelul cinetic Weibull se poate vede că în cazul comprimatelor cu 0%, 10% și 15% conținut de PEG-4000, are loc o dezintegrare rapidă, umflarea polimerului, datorită penetrării mediului de disoluție. Iar în cazul comprimatelor cu 5% conținut de PEG-4000 curba de disoluție are formă sigmoidă, după o fază inițială lentă, eliberarea substanței active se accelerează.

Corelațiile înalte în cazul modelelor Fick și Weibull indică o difuziune a substanței active prin membrana polimerului. Totodată aceste metode iau în considerare și un proces paralel cu dizolvarea substanței medicamentoase, anume umflarea dinamică a polimerului învelitor. Pe baza valorilor constantelor de corelație putem spune că acestea sunt modelele cinetice care descriu cel mai exact procesul de eliberare a substanței active.

Pe baza rezultatelor obținute la studiul dizolvării ibuprofenului din comprimatele de tip 6:1, putem spune că odată cu creșterea cantității de PEG, crește și cantitatea de ibuprofen resorbită.

BIBLIOGRAFIE

1. CARSTENSEN JT - *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, John Wiley&Sons, New York, 1977.
2. DREDAN J, ANTAL J, RACZ I - *Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices*, Int J Pharm, 1996, 145:61-64.
3. KISLALIGLU MS, KHAN MA, GOETTSCH RW et al - *A novel use of Eudragit Polymers to sustain the release of ibuprofen*, Proc 47th Int Cong of Pharm Sci of FIP, Amsterdam, 1987, 112-132.
4. LEUCUȚA SE - *Tehnologia formelor farmaceutice*, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1995, 150-164.
5. PITEA M, GHIRAN D, MUREȘAN A - *Medicamente antiinflamatoare nesteroideiene*, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
6. POPOVICI A - *Curs de tehnologie farmaceutică*, vol IV, UMF, Tg-Mureș, 1999, 945-957.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinii, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1.faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2.dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3.dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4.dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5.numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri), 6.că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publica materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

REDACTAREA MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tablele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

REZUMATUL va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține table, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

TEXTUL ARTICOLULUI va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

TABELELE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tablele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul 1), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrive numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

MULTUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

Ediarea bibliografiei se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Chung DR, Yang WS, Kim SB et al – Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editorii, numele cărții, ediția, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggrefe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autorii pot primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

