

P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 49
2003/

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



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 Tőkés
Prof. dr. Galațieon Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

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

Tehnoredactare Deak Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Polimeri ai acidului acrilic de importanță farmaceutică
Eleonora Mircia, Adriana Popovici, Veronica Avrigeanu,
Silvia Imre 193

Patologia infecțioasă mereu actuală
Monica Sabău 198

Modelarea computerizată a proprietăților electrofiziologice ale
celulelor nervoase
T. Szilágyi 202

PUNERE LA PUNCT

Management of esophageal varices
Daniela E. Dobru 210

Inhibitorii enzimei de conversie versus antagoniștii receptorilor
angiotensinei în farmacoterapie
L. Máthé 215

Stresul - variabilă a calității vieții coronarianului
Rodica-Maria Onofrei 221

Date recente de embriologie și histo-fiziologie a
celulelor C tiroidiene
Camer Salim, M. Turcu, G. Simu 225

ARTICOLE ORIGINALE

Epidemiologia factorilor de risc cardiovascular la pacienții
cu insuficiență renală
Carmen Căldăraru, G. Dogaru, Kincső Mátyás, L. Máthé,
Mirela Gliga, Alexandra Florea, Aurora Iulia Smădu 228

Analiza cromatografică a unor antiparkinsoniene
Hajnal Kelemen 236

PREZENTARE DE CAZ

Cataracta congenitală – forme clinice
Sena Bectaș, S. Abu Ngera, Z. Pap 242

OPINII

Vizita mare
S. Cotoi 246



Polimeri ai acidului acrilic de importanță farmaceutică

Eleonora Mircia¹, Adriana Popovici², Veronica Avrigeanu¹, Silvia Imre¹

Cercetările din ultimele decenii au urmărit să realizeze sisteme care să permită controlul evoluției substanței medicamentoase în organism prin intermediul formei farmaceutice administrate. Prin folosirea formelor farmaceutice cunoscute ca sisteme cu cedare controlată, s-a reușit, cel puțin parțial, să fie stăpânit primul proces și anume absorbția substanței medicamentoase. Obiectivul cercetărilor actuale constă în controlul celui de al doilea proces și anume distribuția substanței medicamentoase în organism, prin utilizarea unor transportori. În aceste cercetări, a fost inclus și studiul polimerilor acidului acrilic. Analiza procesului de peliculizare, capacitatea de a forma matrițe, interacțiunile substanță medicamentoasă-polimer, substanță medicamentoasă-excipienti, modul în care se protejează substanțele medicamentoase față de acțiunea factorilor de mediu (lumină, umiditate, aer), capacitatea de cedare a principiului activ, sunt câteva din temele care au avut ca punct comun cercetarea polimetacrilatilor în industria farmaceutică.

Cuvinte cheie: cedare controlată, Eudragit

In the last decades, many researches were orientated to control the drug substance evolution in human body by administered pharmaceutical forms. Using known controlled-release pharmaceutical forms the substance absorption is controlled. The distribution is now a research challenge, mainly studied with the aid of carriers. Acrylic acid polymers is an important subject in pharmaceutical technology works. Analysis of the peliculization process, matrixing capacity, polymer-drug interaction, excipients-drug interaction, drug protection from light, humidity, air, drug release capacity are research themes with the common point of polymethacrylates study in pharmaceutical industry.

Key words: controlled release, Eudragit

În cazul sistemelor farmaceutice, pentru cedarea cu viteză controlată a substanței active, un sămbure medicamentos este învelit cu o membrană polimerică insolubilă în apă, care are rolul de a controla procesul de cedare a substanței medicamentoase din sămburele care o conține. Aceste sisteme sunt frecvent utilizate și studiate în scopul realizării de formulări cu cedare controlată de uz oral.²⁴

Primele acoperiri cu filme ale tabletelor au fost realizate în 1953. Ulterior, aceste procedee s-au extins, utilizându-se la o gamă largă de produse farmaceutice.²⁴

Un mare număr de excipienți polimeri acrilici sunt obținuți din esterii acrilici și metacrilici sau acid acrilic. Datorită proprietăților unice și a biocompatibilității, acești polimeri sunt considerați excipienți importanți în industria farmaceutică. Cei mai mulți dintre ei sunt comercializați sub denumirea de Eudragit.

Aplicabilitatea acestora este foarte diferită și cuprinde o arie largă a excipienților farmaceutici.

Diferitele tipuri de Eudragit și compoziția acestora sunt cuprinse în tabelul I.

Aplicațiile lor sunt diverse. Se pot folosi atât ca matrițe, în cazul pulberii lor, fie ca material de acoperire pentru comprimate sau pelete. Dintre sortimentele de Eudragit, tipurile L și S sunt solubile în apă la un pH mai mare de 6,5 în timp ce sortimentele RL și RS sunt insolubile în apă, dar permeabile (permeabilitatea mai mică fiind observată la tipul RS).

În funcție de tipul de Eudragit utilizat, este posibil să se selecteze porțiunea digestivă în care se eliberează substanța activă.

Eudragit E este esterul acidului polimetacrilic. Reprezintă tipul cationic insolubil în mediu neutru și bazic (Figura 1).

Tipul Eudragit E 100 s-a utilizat la peliculizarea comprimatelor de ranitidină hidrocloridă. Substanța medicamentoasă a fost încorporată într-o matriță hidrofilă de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), apoi s-a efectuat o peliculizare cu Eudragit E 100.¹⁷ S-au studiat

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

²Disciplina de Tehnologie farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Eleonora Mircia, Disciplina de Chimie organică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu Nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, e-mail: chorgumftgm@eemil.ro

Tabelul I. Tipuri de Eudragit de interes farmaceutic

DENUMIREA ABREVIAȚĂ (POLI-)	RAPORT DE MASĂ	DENUMIREA MONOGRAFIEI	DENUMIREA COMERCIALĂ
AA		carbomer NF/USP	Carbopol
BMA/MMA/ DEAEMA	1/1/2	co-polimer de amino-alchil- metacrilat E JPE/DAB	Eudragit E 100
EA/MMA	2/1	disperie de 30% de poliacrilat EP	Eudragit NE 30D
EA/MMA/TAM	1/2/0,2	co-polimer de amoniu-etil- metacrilat, tipul A, NF/USP	Eudragit RL 100
EA/MMA/TAM CI	1/2/0,1	co-polimer de amoniu-etil- metacrilat, tipul B, NF/USP	Eudragit RS 100
MA/EA	1/1	co-polimer ai acidului metacrilic, tipul C, NF/USP	Eudragit L 100-55
MA/MMA	1/1	co-polimer ai acidului metacrilic, tipul A, NF/USP	Eudragit L 100
MA/MMA	1/2	co-polimer ai acidului metacrilic, tipul B, NF/USP	Eudragit S 100
MeA/MMA/MA	1/1/0,2	produs nou	Eudragit prep.4110D

interacțiunile substanță medicamentoasă-polimer și substanță medicamentoasă-ecipient. S-a constatat că prin peliculizare cu Eudragit E 100, comprimatele au proprietăți net superioare, comparativ cu cele preparate prin încorporare în matrice de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), dar nepeliculizate.^{10,18,28}

Eudragit NE este un polimer al acidului acrilic utilizat pentru acoperire în scopul mascării gustului, mirosului neplăcut al substanțelor medicamentoase și de a proteja substanțele față de acțiunea factorilor de mediu: lumină, umiditate, aer (Figura 1).

Masa moleculară medie a Eudragitului NE este de aproximativ 800.000. Cedarea principiului activ se face independent de pH. Se utilizează sub formă de dispersie de poliacrilat 30%, din etilacrilat și metilmetacrilat (2/1).²⁴ Lehmann recomandă Eudragit NE 30D pentru peletizarea prin stratificare din amestec de pulberi.^{16,17}

Eudragit RL și Eudragit RS fac parte din categoria polimerilor insolubili; formează o membrană insolubilă ce permite controlul eliberării substanței medicamentoase prin difuzie.

Sunt copolimeri neutri de esteri ai acizilor acrilici și metacrilici; Eudragit RL are o permeabilitate mai mare și Eudragit RS o permeabilitate mai mică. Comparând eliberarea substanței medicamentoase din microgranule acoperite cu dispersii apoase de Eudragit RS, Eudragit RL și Eudragit E 30D (copolimeri neutri ai acizilor etacrilici și metacrilici), s-a constatat că Eudragitul E 30D determină un efect retardant mai important decât Eudragitul RS latex¹⁷ (Figura 1).

Sub denumirile comerciale de Eudragit RL și Eudragit RS sunt comercializate substanțe de acoperire pe bază de rășini acrilice utilizate pentru obținerea de comprimate acoperite care să cedeze controlat substanța medicamentoasă pe o perioadă mai lungă de timp prin porii filmului polimeric.

Eudragit RL și Eudragit RS sunt copolimeri sintetizați din esteri ai acizilor acrilici și metacrilici, cu un conținut scăzut în grupări cuaternare de amoniu. Raportul molar al acestor grupări de amoniu la restul

grupărilor esterice metacrilice neutre este 1:20 pentru Eudragitul RL și 1:40 pentru Eudragitul RS. Masa moleculară medie este de aproximativ 150.000.

Tipul Eudragit RL 100 este un copolimer de amoniu etilmetacrilat tip A; neutru, independent de pH, insolubil în apă.

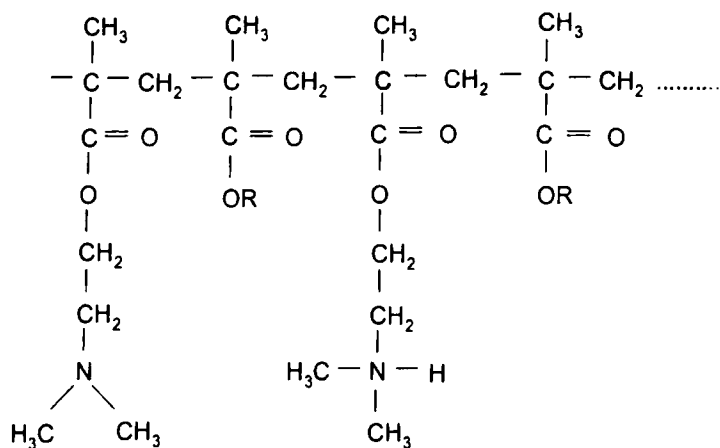
Tipul Eudragit RS 100 este un copolimer de amoniu etilmetacrilat tip B; neutru, independent de pH, insolubil în apă.

S-au formulat tablete de nifedipin cu Eudragit. S-a constatat că cedarea substanței active depinde de cantitatea de Eudragit. Cu cât cantitatea de polimer este mai mare, cu atât mai mică va fi cantitatea de substanță cedată. Sortul Eudragit RS se pretează mai bine la cedarea controlată a nifedipinei, decât în cazul amestecului de Eudragit RL și RS; o altă variantă a constat în peliculizare cu Eudragit S, dar s-a observat că cedarea în acest caz este pH dependentă.^{1,2,8,9,11,19,22}

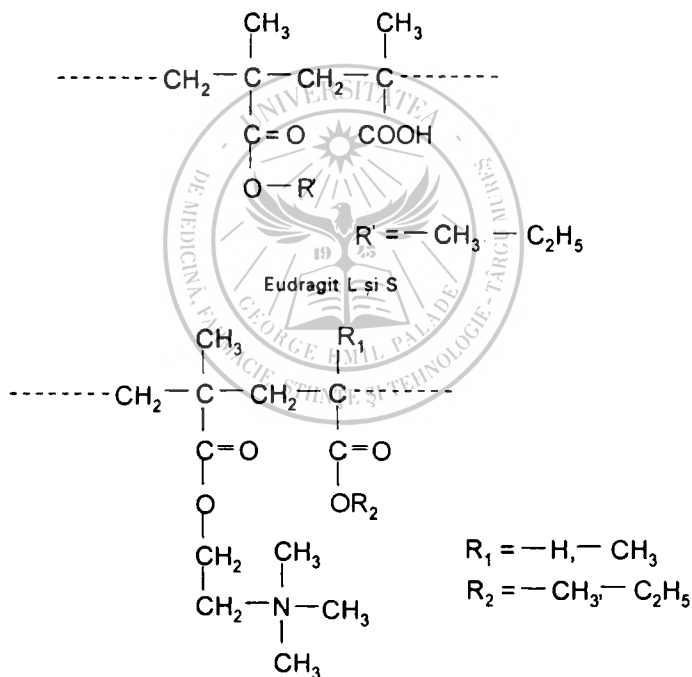
Zheng și Mc Ginity au preparat pelete de teofilină cu matrită pe bază de hidroxietilceluloză (HEC), peliculizate cu Eudragit RS 30D. Studiul efectuat a indicat o slabă influență a temperaturii și a umidității asupra proprietăților acestor preparate.³⁴

Eudragit RS s-a utilizat în preparatul ferrogradumet cu sulfat feros; s-au mai preparat comprimate de didanozină, ampicilină, aspirină cu matrită inertă de Eudragit RS-PM și ethocel 100, utilizate în tratamentul SIDA. S-a folosit un amestec de 10% substanță medicamentoasă și 90% polimeri.⁷

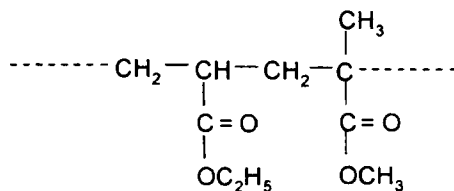
În cazul matritelor de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) cu teofilină, cedarea substanței medicamentoase decurge după o cinetică de ordinul zero. Cedarea teofilinei este influențată de modul de peliculizare a matritei. Acoperirea suprafeței fiecărei matrite de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) cu un film parțial impermeabil, demonstrează modificări în creșterea volumului acestora; s-a studiat obținerea de medicamente cu matrită de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) parțial acoperite cu Eudragit RL 100 și un amestec de celuloză și PEG 400.^{6,21}



Eudragit E



Eudragit RL și Eudragit RS



Eudragit NE

Figura 1. Structurile chimice ale tipurilor de Eudragit utilizate în industria farmaceutică

Eudragit RL și Eudragit RS sunt insolubili în apă pe întreg domeniul de pH, dar se umflă în fluidele digestive independent de pH. În stadiul de umflare sunt permeabili în apă și se dizolvă substanțele active. Grupările hidrofile din structura polimerului controlează absorbția apei, gradul de umflare și permeabilitatea filmelor. Substanțele medicamentoase care au fost astfel acoperite sunt dizolvate gradat prin penetrarea apei și difuzează în exterior prin membrana intactă a polimerului în același ritm, asigurând un profil de cedare regulată, prelungită.

Pentru a crește permeabilitatea filmelor de Eudragit RL și RS prin formare de pori, se asociază agenți de gonflare sau substanțe solubile în apă: PEG, lactoză, amidon¹⁰. Posedând capacități liante înalte, proprietățile formatoare de film ale Eudragit RL, Eudragit RS și Eudragit NE sunt mai mult sau mai puțin afectate, limitând totuși cantitatea aditivilor. Acest concept este utilizat mai ales pentru substanțele active cu solubilitate inferioară care nu sunt capabile să difuzeze prin membrana polimerului.^{5,23,26}

În ceea ce privește forma farmaceutică destinată acoperirii, s-a constatat o cinetică de cedare mai convenabilă din sistemele multiparticulate în comparație cu comprimatele acoperite.

Prin practicarea unui orificiu de dimensiuni bine determinate s-au putut elimina timpii de latență foarte mari care au rezultat la cedarea propranololului din comprimate acoperite cu Eudragit RS.^{3,4}

Prin comprimare directă și peliculizare cu polivinilpirolidonă (PVP), Eudragit RS și etilceluloză, s-au obținut comprimate cu o cedare gradată și dirijată.¹⁴

Eudragit RL/RS 30D pot fi utilizați pentru a fixa substanțele care sunt dizolvate sau suspendate în apă și se aplică pe nuclee prin spray-ere.^{23,31,32,33}

Eudragit L și Eudragit S fac parte din categoria polimerilor pentru acoperirea enterică. Solubilitatea lor în apă depinde de pH. Ei conțin grupări carboxilice, fiind astfel insolubili la pH acid dar solubili la pH bazic. Valoarea pH specifică la care devin solubili depinde de numărul grupărilor carboxilice. Copolimerii anionici ai esterilor de acizi acrilici și metacrilici (Eudragit L și S) dau filme relativ fragile, se formulează cu plastifianti.

Acești copolimeri sunt miscibili între ei și pot conduce la pelicule cu dizolvare la valori intermediare de pH (Figura 1). Raportul dintre grupările carboxilice libere și grupările carboxilice esterificate este de 1:1 în cazul Eudragitului L (leicht) și 1:2 în Eudragit S (Schmer).

Filmele formate sunt insolubile sub pH mai mic de 4. Prin formare de sare în mediul neutru sau slab alcalin al fluidului intestinal, filmele se dizolvă cu eliberare controlată la pH mai mare de 5,5. Masa moleculară medie este de 135.000.

Eudragit L 30D-55 și L 100-55 sunt rezine acrilice formate între copolimerul acidului metacrilic și

etiletacrilat. Eudragit L 100-55 este derivatul liofilizat al dispersiei Eudragit L 30D-55. La o neutralizare parțială cu o soluție de hidroxid de sodiu sau baze organice, pulberea poate fi transformată în latex redispersabil.

Deoarece dispersiile apoase de Eudragit L 100 sau S 100 au temperaturi înalte de formare a filmului (peste 85°C), amestecarea cu Eudragit L 30D-55 sau L 100-55 face posibilă reducerea temperaturii de formare a filmului până la 40°C. Lacurile organice de Eudragit se aplică sub formă de soluții pulverizate de concentrație de 6-10% și se recomandă 10-20% plastifianti.^{12,13,15}

Peliculizarea cu Eudragit E 100, L 30D-55, RL 30D poate fi adaptată după zona de climă unde se utilizează, pentru zone cu expunere la temperatură și umiditate ridicate se folosesc formulări speciale.^{10,17}

Dispersiile apoase cu Eudragit se aplică într-o formă mai concentrată, în general 15-30%. Există o incompatibilitate între Eudragit L 30D-55 și L 100-55 și stearatul de magneziu. Plastifiantul folosit în aceste dispersii trebuie să fie de cel puțin 10%. Se pot folosi diferiți polietilenglicoli, esterii ai acidului citric. Rezinele acrilice au o capacitate înaltă de a lega pigmenți, astfel se poate adăuga o cantitate de pigmenți sau alți excipienți de două, chiar de trei ori mai mare decât cantitatea polimerului uscat.

Cea mai mare importanță pentru eliberarea controlată a substanțelor active învelite enteric o are profilul de dizolvare a filmelor formate cu Eudragit L sau S la pH-ul cuprins între 5 și 7. Eudragit S a fost utilizat la obținerea preparatului Silubin retard.^{2,9,29}

În vederea obținerii unor capsule enterosolubile cu aspirină, s-a studiat eficiența peliculizării cu polimetacrilati: Eudragit L 12,5; S 12,5; RL 100. S-a urmărit eficacitatea sorturilor de Eudragit, cantitatea necesară de polimer, stabilirea parametrilor de lucru, randamentul de acoperire, timpul de dezagregare și cinetica dizolvării.²⁵

Pentru optimizarea cedării eritromicinei din pelete enterosolubile preparate, Miron și colab.²⁰ au utilizat un plan de experiență de tip Box-Behnken cu trei factori și trei nivele. Parametrii testați au fost: volumul de dispersie aplicat, concentrația agentului filmogen (Eudragit L) în dispersia de acoperire și concentrația plastifiantului.²⁷

CONCLUZII

Datorită proprietăților specifice și a biocompatibilității, polimetacrilati sunt utilizați ca importanți excipienți în tehnologia farmaceutică. După tipul utilizat, Eudragitul oferă posibilitatea de a se selecta porțiunea digestivă în care se eliberează substanța medicamentoasă.

Din referințele bibliografice studiate, reiese faptul că dintre toate tipurile de Eudragit, rezultate foarte bune dau sorturile Eudragit E 100, E 30D, NE 30D, RS 30D, RL 30D, L 30D-55.

BIBLIOGRAFIE

1. ACHIM M, LEUCUȚA SE - *Adsorbția epirubicinei pe microsfere de polimetacrilat și cinetica de cedare "in vitro"*, Farmacia Buc, 1997, 45:61-68.
2. AMMAR HO - *Preparation and evaluation of sustained-release solid dispersions of drugs with Eudragit polymers*, Drug Dev and Ind Pharma, 1997, 23:1043-1054.
3. BODEA A, LEUCUȚA SE - *Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design*, Int J Pharm, 1997, 154:49-57.
4. BODEA A, LEUCUȚA SE - *Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using Box-Behnken design and desirability function*, Drug Dev Ind Pharm, 1998, 24:145-155.
5. BRABANDER C, VERVAET C, VAN DEN MOOTER G et al - *Hot melt extrusion for the making of sustained release minimitrices based on ethylcellulose*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 133-134.
6. BRAUN M, SCHULTZ P, STEFFENS KJ - *Tableting of enteric-coated pellets. Influence of pellet size and amount on drug release*, Arch Pharm Med Chem, 2001, 334:1-89.
7. BRAUN M, SCHULTZ P, STEFFENS KJ - *Evaluation of suitable plasticizer type and amount for the compression of enteric-coated pellets*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 93-94.
8. BRAVO I, MIRO L, RUIZ A et al - *Rheological characterization of copolymers of hydroxypropylstarch with methyl metacrilate under humid conditions*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 613-614.
9. CEBALLOS A, MURA P, FAUCCI MT et al - *Development of theophylline extended release matrix tablets containing methacrylic polymers*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 151-152.
10. GAO P, SKONG JW, NIXON PR et al - *Swelling of HPMC matrix tablet. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release*, J Pharm Sci, 1996, 12:732-740.
11. GUPTA VK, BECKERT TE, PRICE JC - *Development of a novel multiparticulate colonic delivery system using multi-functional coatings of aqueous polymethacrylates*, Proc 3rd World Meeting of APGI/APV, Berlin, April 2000, Summary book, 2000, 875-876.
12. HONARY S, ORAFI H - *The effect of different plasticizer molecular weights and concentration on mechanical and thermomechanical properties of free films*, Proc 3rd World Meeting of APGI/APV, Berlin, April 2000, Summary book, 2000, 119-120.
13. KAYNARCA E, ÖNER L - *Fluidized bed coating method for coating glaucizide granular particles*, Proc 3rd World Meeting of APGI/APV, Berlin, April 2000, Summary book, 2000, 173-174.
14. KRAUSE K, ROGASCHIEWSKI S, NIEHUS H et al - *Direct compress; a matrix - excipient compound for direct compression of prolonged release tablets with high polymer content*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 271-272.
15. KUMAR RMNV, KUMAR N - *Polymeric controlled drug delivery systems*, Drug Dev Ind Pharm, 2001, 27:1-30.
16. KURAHASHI H, KAMI H, SUNADA H - *Influence of physico-chemical properties on drug release rate from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets*, Chem Pharm Bull, 1996, 44:829-832.
17. LEHMANN K, PETERIT HV - *Film coating based on aqueous polymethacrylate dispersions for sustained release in the intestinal tract drugs*, Drug Dev and Ind Pharm, 1994, 37:1-19.
18. LEUCUȚA SE - *Tehnologie farmaceutică industrială*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001, 581-583.
19. MAEJIMA T, MC GINITY JW - *Influence of film additives on stabilising drug release rates from pellets coated with acrylic polymers*, Pharm Dev Techn, 2001, 6:211-221.
20. MIRON M, BODEA A, LEUCUȚA SE - *Optimizarea statistică a procesului de preparare al unor pelete enterosolubile conținând eruiromicină bază*, Farmacia Buc, 2001, 49:39-48.
21. PERISSUTTI B, VOINOVICH D, MONEGHINI M, et al - *A powerful technique to prepare in a single step potential sustained-release dosage forms: melt pelletisation in high shear mixer*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 79-80.
22. PIGNATELLO R, FERRO M, DE GUIDI G et al - *Preparation, characterization and photosensitivity studies of solid dispersions of dislunilal and Eudragit RS100 and RL100*, Int J Pharm, 2001, 218:27-42.
23. PONCHEL G - *Formulation of oral mucosal drug delivery systems for the systemic delivery of bioactive materials*, Adv Drug Del Rew, 1994, 13:75-87.
24. POPOVICI A, BAN I, TÖKES B et al - *Bazele teoretice ale tehnologiei farmaceutice*, Editura Mirton, Timișoara, 1998, 344-361, 488-489.
25. POPOVICI A, MOLDOVEANU N - *Technology of the medicinal capsules film coating with Eudragit*, Farmacia Buc, 2002, 3:35-40.
26. RAFIEE-TEHRANI M, JAZAYERI G, TOLIVAT T et al - *Development and "in vitro" evaluation of novel buccoadhesive tablet formulation of prednisolone*, Acta Pharm, 2002, 2:121-127.
27. SAETTONE MF, PERINI G, RIJLI P et al - *Effect of different polymer-plasticizer combinations on the "in vitro" release of theophylline from coated pellets*, Int J Pharm, 1995, 126:83-88.
28. SARISUTA N, SRIKUMMOON K, PUTTIPATKHACHORN S - *The influence of drug-polymer interactions on built adhesive strength of film-coated tablets*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 65-66.
29. SCHMIDT-MENDE T, LEOPOLD CS, LIPPOLD BC - *Dissolution pH of enteric coating polymers*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 599-600.
30. SEMENZATO A, ZANTOMIO F, DALLA VALLE P et al - *Rheological properties of water-soluble polymeric associations*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 609-610.
31. TOBISKA S, KLEINEBUDDE P - *Influence of the atomizing air pressure on the coating uniformity*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 145-146.
32. WAGNER KG, KRUMME M, SCHMIDT PC - *Pellet-containing tablets. Examination of distribution and deformation behavior*, STP Pharma Sci, 2000, 10:327-334.
33. WAGNER KG, KRUMME M, SCHMIDT PC - *Disintegrating pellet tablets deformation and damages of enteric coated bisacodyl pellets*, Proc 3rd World Meeting of APGI/APV, Berlin, April 2000, Summary book, 2000, 99-100.
34. ZHENG W, MC GINITY JW - *Influence of temperature and relative humidity on the drug release properties of pellets coated with Eudragit RS30D containing hydroxyethylcellulose*, Proc 4th World Meeting of APGI/APV, Florence, April 2002, Summary book, 2002, 293-294.

Patologia infecțioasă mereu actuală

Monica Sabău

Cu toate progresele remarcabile înregistrate în ultimul secol în prevenirea și tratamentul bolilor infecțioase, ele continuă să reprezinte, chiar și pentru țările dezvoltate, cauze majore de morbiditate și mortalitate.

Infecția HIV/SIDA, infecțiile cauzate de *E. coli* O₁₅₇:H₇, febrele Ebola, Lassa, Machupo, Guaranito, infecțiile cu Hantavirus, hepatitele virale C, E, G, TT, difteria, tuberculoza, boala Lyme, bartonelozele, infecțiile chlamydiene și fungice sunt tot atâtea exemple de boli emergente și reemergente.

De asemenea în ultimul timp a fost documentată etiologia microbiană a unor boli netransmisibile: ulcerul gastric, ateroscleroza, cancerul primar hepatic, cancerul genital, limfomul Burkitt, maladia Crohn și Whipple, sarcomul Kaposi.

Cauzele emergenței și reemergenței bolilor infecțioase sunt multiple fiind în conexiune directă cu plasticitatea genetică a microorganismelor care conduce la noi variante sau chiar noi specii microbiene, cu activitatea umană (migrația, schimburile comerciale inclusiv de produse alimentare, folosirea nerațională a antibioticelor, bioterorismul) dar și cu modificările climatice și de ecosistem.

Sunt analizate posibile strategii de prevenție și/sau de tratament a noilor boli infecțioase.

Cuvinte cheie: emergența și reemergența bolilor infecțioase, cauze, profilaxie

In spite of very significant advances made in the last century in the treatment and prevention of communicable diseases, these infections are still today, even in developed countries, a major cause of morbidity and mortality.

*AIDS, infections with *E. coli* O₁₅₇:H₇, Ebola, Lassa, Machupo, Guaranito fevers, Hantavirus infections, viral hepatitis C, E, G, TT, as well as diphtheria, tuberculosis, Lyme disease, bartonellosis, Chlamydia and fungal infections have provided self-evident examples of emerging or reemerging infectious diseases.*

It has been also identified the role of infectious agents in the etiology of non-communicable diseases (gastric ulcer, atherosclerosis, hepatocellular carcinoma, genital cancer, Burkitt's lymphoma, Crohn and Whipple diseases, Kaposi's sarcoma).

The causes of the emergence or reemergence of infectious diseases are multiple being in direct relation with genetic modifications of the microorganisms, with human activities (population migration, worldwide exchanges of food and goods, bioterrorism, inadequate uses of antibiotics) as well as with climatic variations and ecosystem modifications.

The possible strategies for the prevention and/or treatment of new infectious diseases are analyzed.

Key words: emerging and reemerging infectious diseases; causes, prevention

Marile epidemii de variolă, pestă, febră galbenă, tifos exantematic, sifilis, tuberculoză, care au făcut numeroase victime de-a lungul timpului, au stimulat preocuparea pentru limitarea extinderii acestor afecțiuni, pentru atenuarea și înlăturarea cauzelor.¹

Recunoașterea diverselor microorganisme ca agenți cauzatori ai bolilor infecțioase a contribuit la dezvoltarea epidemiologiei și implicit la posibilitatea de instituire a unor măsuri de combatere și profilaxie: carantinarea și izolarea bolnavilor contagioși; decontaminarea cu agenți naturali, mecanici, termici și chimici; salubritatea; asepsia și antisepsia; ecologizarea ambientului etc.

În secolul XX se deschid largi perspective unor mijloace de prevenire și combatere a bolilor infecțioase, odată cu descoperirea chimioterapicelor, antibioticelor, vaccinurilor.

Succesele obținute în prevenirea și combaterea bolilor infecțioase, urmare a aplicării unor măsuri prevenționale și utilizării unui bogat arsenal etiotrop, au condus la reducerea incidenței unor îmbolnăviri, respectiv la certificarea eradicării în 1980 a variolei.¹

Aceste succese au creat falsa impresie că bolile infecțioase au fost aduse sub control, considerându-se că în anul 2000 ele nu vor mai reprezenta, cel puțin pentru țările dezvoltate economic, decât probleme minore sau secundare de sănătate publică.

Interesul medical la aceea dată a fost îndreptat prioritar spre rezolvarea patologiei neinfecțioase.

Proгноzele optimiste au fost contrazise însă de realitatea ultimelor decenii, care a semnalat emergența și reemergența unor boli infecțioase.

Eroarea s-a datorat relaxării măsurilor prevenționale speciale, dar și faptului că nu s-a ținut cont de echilibrul instabil între om, animale și mediul ambiental. A fost subapreciată capacitatea extraordinară de variabilitate genetică a microorganismelor, care conduce la apariția de noi variante sau chiar de noi specii.^{6,26}

Emergența infecției HIV/SIDA și a altor boli virale, precum și reemergența unor boli bacteriene și parazitare fac ca patologia infecțioasă să rămână în actualitate.^{2,3,11,14,17,21,31}

În monografia sa intitulată *The Abolition of Infection: Hope or Illusion?*, Tyrrell, citat de²⁶, menționează în 1982, "Deși bolile infecțioase nu mai sunt atât de împovărătoare ca în trecut, unele putând să dispară din diverse zone geografice, pe ansamblu însă ele nu pot fi abolite ci doar controlate, fiind încă necesară, într-o mare parte a globului, reducerea incidenței lor la un nivel suficient pentru a putea fi tolerate".

La foarte puțin timp după apariția lucrării, epidemia SIDA începea să lovească, fără ca cineva să intuiască viitoarea ei gravitate și extindere.

În categoria bolilor emergente, boli necunoscute sau neidentificate până la apariția lor brutală, respectiv boli a căror caracter infecțios nu a fost cunoscut, alături de infecția HIV/SIDA intră bolile prionice, hepatitele virale C, E, G, TT; febra Ebola, febra Lassa, encefalitele produse de virusul Nipah, infecțiile cauzate de hantavirusuri, enterocolita hemoragică, erlichioza granulocitopenică, babesiozele, parvovirozele și mai recent sindromul acut respirator sever (SARS).^{6,7,8,10,12,13,15,16,19,22,23,29}

Ultimele decenii au fost marcate și de tendința de reemergență a unor boli ca: tuberculoza, difteria, boala Lyme, gripa, infecțiile stafilococice meticilino-rezistente, infecțiile streptococice invazive, bartonelozele, infecțiile fungice și chlamidiene.^{9,22,25,26,27,28,30}

A fost de asemenea documentat rolul unor microorganisme în inducerea afecțiunilor netransmisibile.^{4,17,18,20,28} (Tabelul I).

Raportul publicat în 1992 de Consiliul Național al Cercetării din SUA intitulat "Emerging Infectious-Microbial Threats to Health in United States" menționează șase mari categorii de factori care ar putea explica emergența și reemergența: modificările demografice și comportamentale; industrializarea și tehnologizarea; dezvoltarea economică; turismul și comerțul internațional; plasticitatea genetică și capacitatea de adaptare a microorganismelor; relaxarea activității prevenționale.³

Plasticitatea genetică și rezistența microorganismelor la arsenalul etiotrop sunt factori de risc tot mai frecvent semnalati în apariția fenomenului de emergență și reemergență. Bacteriile conțin informația genetică în genomul ADN, în plasmide care sunt autoreplicabile și transmisibile de la o bacterie la alta, precum și în profagi, prin intermediul cărora informația genetică se transmite la distanță prin apă sau prin intermediul animalelor. Bacteriile se multiplică rapid, ceea ce permite amplificarea genelor care vor codifica noi caractere.

Virusurile prezintă adaptabilitate și plasticitate mare datorită replicării rapide, capacității de recombinare, de reasortare a genomului și datorită mutațiilor punctiforme sau totale. Mutantele astfel obținute au caractere fenotipice noi, capacitate de a se multiplica și în alte gazde sau alte celule, respectiv capacitate de a se sustrage sistemului imun de apărare.

Principalele mecanisme de rezistență condiționată genetic sunt: efluxul activ de molecule modificate, modificarea țintei, detoxifierea antibioticului, sechestrarea antibioticului de către proteine sau calea metabolică alternativă, iar strategiile la care fac apel sunt: blindajul, bruiajul, camuflajul, eschiva.²⁶

Adaptabilitatea și variabilitatea microorganismelor afirmă Bernanrd Dixon (1994) [cit²⁴] este "mult superioară celei întâlnite la om, microorganismele guvernează lumea, microbii vor continua să colonizeze și să modifice fața pământului chiar și în situația în care locuitorii planetei vor dispărea".

Apariția de noi patogeni implicit și de noi îmbolnăviri recunoaște și o serie de cauze în conexiune cu comportamentul individual sau social, sau în legătură cu modificările ecosistemului.^{6,11,17,24,26}

Tabelul I. Rolul unor microorganisme în inducerea afecțiunilor netransmisibile după Capron⁴, Denez⁸, Pêchère²⁰

Agentul	Boala
virusul Epstein - Barr	limfomul Burkitt, cancerul nazofaringian
virusul herptic,	maladia Kaposi, limfomul difuz al seroaselor, boala Castelman
virusul herptic,	limfoame non-Hodgkiniene cu celule B, sarcom Kaposi
virusul Papiloma	cancer de col uterin
virusurile hepatice B și C	cancer primar hepatic
Mycobacterium paratuberculosis	maladia Crohn
Tropheryma whipplei	malaria Whipple
Clostridium difficile	colită pseudomembranoasă
Chlamydia pneumoniae	ateroscleroză, boala coronariană
Campylobacter jejuni	sindromul Guillan-Barré
Helicobacter pylori	ulcer gastro-duodenal, gastrite cronice, carcinom gastric
Retrovirusuri	scleroza în plăci
Retrovirus uman endogen	diabet insulino-dependent

Astfel:

- vagabondajul sexual, turismul sexual, prostituția au condus la creșterea bolilor transmise sexual;
- prepararea alimentelor la scară industrială și stocarea necorespunzătoare la infecția cu *Listeria*;
- alimentația furajată a animalelor la infecția cu *E. coli* O₁₅₇:H₇; encefalita spongiformă bovină;
- dificultăți în aprovizionarea cantitativ-calitativă cu apă potabilă (hepatita virală E, holera cu *Vibrio* holeric O₁₃₉, Bengal);
- malnutriția, scăderea rezistenței nespecifice permit grefarea cu ușurință a patogenilor (se estimează existența a peste 790 milioane de persoane subnutrite în țările slab dezvoltate);

- creșterea demografică, furnizează masa receptivă pentru boli infecțioase și facilitează în același timp contacte interumane;

- mișcările populaționale și brasajul populațional, ca și deplasările aeriene permit răspândirea agenților patogeni cu implantarea acestora la distanță;

- tehnicile chirurgicale și de transplant, imunosupresia medicamentoasă, favorizează infecțiile produse de virusurile Herpetice, Poliomavirusuri, Parvovirusul B₁₉, virusurile hepatice B și C;

- variațiile climatice, fenomenul de seră, fenomenele climatice El Niño și La Niña au contribuit la înmulțirea bolilor infecțioase transmise prin insecte hematofage (encefalitele virale, denga hemoragică); la creșterea numărului de animale rezervoare pentru patogeni umani și animali (pneumoniile produse de Hantavirusuri); la inundații și contaminarea apei (holera);

- modificările ecosistemului prin defrișări, construcții de baraje au dus la schimbarea habitatului diferitelor specii de rozătoare sălbatice și implicit la emergența unor îmbolnăviri cauzate de Arenavirusuri (febra Lassa și Junin în Argentina, febra Machupo în Bolivia, febra Guarito în Venezuela și febra Sabia în Brazilia).

Reimpăduririle au contribuit la creșterea efectivelor de cervidee, posibile rezervoare pentru borelii și la reemergența bolii Lyme.

Nu trebuie omis bioterorismul, utilizarea unor arme biologice cu agenți care îndeplinesc în mod natural unele "criterii" care le permit folosirea, cum sunt contagiozitatea ridicată, virulența, capacitatea toxigenă, cultivarea ușor de realizat în vitro sau prin inginerie genetică. Între agenții potențiali bioteroriști sunt incluși: *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia pestis*, *Poxvirus* variolae, virusul Hantaan, virusul Ebola.

Bolile infecțioase emergente și reemergente sunt considerate amenințări grave pentru umanitate, noile variante bacteriene și virale putând să ascundă pericole deosebite, motiv pentru care se impun eforturi sporite în prevenirea și combaterea lor.

Aceasta presupune: 2,6,11,17,26,27

- existența unor sisteme de supraveghere epidemiologică activă și de asigurare a mijloacelor de prevenție și combatere a bolilor infecțioase la nivel național și internațional;

- depistarea cazurilor pe baza definiției de caz și a investigațiilor de laborator care să permită caracterizarea agentului cauzator;

- dezvoltarea unor sisteme eficace de raportare a cazurilor, de comunicare și informare internațională;

- descoperirea de noi biopreparate care să satisfacă cerințele impuse de bolile emergente;

- ameliorarea vaccinurilor existente și obținerea de vaccinuri pentru bolile emergente, prin tehnologii de recombinare genetică, sau folosirea vaccinurilor de tip "gene-gun" (ADN dezvelit sau ADN încorporat în plasmide). De asemenea extinderea unor modalități noi de imunizare (imunizarea transcutană sau imunizarea secvențială care combină un vaccin genetic cu un vaccin himeră ce posedă epitopi pentru anumite virusuri, HIV, sau virusul Ebola);

- utilizarea în tratament de antibiotice combinate cu inhibitori ai plasmidelor ce codifică enzime inductoare de rezistență (exemplu inhibitori de betalactamaze) sau utilizarea unor blocanți de adezină;

- ameliorarea sistemelor de sănătate;

- stimularea și susținerea cercetării științifice multidisciplinare în domeniu;

- cunoașterea unor măsuri și mijloace de bioapărare, bioprevenție, biosecuritate pentru contracararea unui eventual atac nedorit de bioterorism.

BIBLIOGRAFIA

1. AYLWARD RB, OLIVÉ JM, HULL HF et al - *Disease eradication initiatives and general health services: ensuring common principles lead to mutual benefits*, in: Dowdle WR, Hopkins DR (eds): *The eradication of infectious diseases*, John Wiley & Sons Ltd Chichester, England, 1998, 61-74
2. AZOICAI DOINA - *Patologia infecțioasă și neinfecțioasă - interferențe*, Rev Med Chir Soc Med Naț Iași, 1999, 103:11-12
3. BRACHMAN PS - *Infectious diseases - past, present, and future*, Int J Epidemiol, 2003, 32:684-686
4. CAPRON L - *Virus et athérosclérose*, Rev Prat, 1990, 40:2227-2232
5. CÂMPEANU MV - *Encefalopatiile spongiforme transmisibile*, Ed Viața Medicală Românească, București, 2001
6. CIUFECU C, IVAN A, BOȘAN IS - *Emergența noilor patogeni. Specia umană în universul viu*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1998, 43:211-214
7. CIUFECU C, CIUFECU ES - *Febra Lassa*, in: Ivan A (ed): *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom, Iași, 2002, 388-390
8. COOPER JD, BIRD SM - *Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from U.K dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and past - 1969 birth cohorts*, Int J Epidemiol, 2003, 32:784-791
9. DENEZE L - *Pathologie des Chlamydiae*, Eurobiologiste, 2000, 34:113-117
10. DONNELLY CA, GHANI AC, LEUNG GM et al - *Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*, Lancet, 2003, 361:1761-1766
11. GIRARD M - *Le maladies infectieuses émergentes*, Médecine/Sciences, 2000, 16:883-891
12. HO AS, SUNG JJ, CHAN-YEUNG M - *On outbreak of severe acute respiratory syndrome among hospital workers in a community hospital in Hong Kong*, Ann Intern Med, 2003, 139:564-567

13. HOTA H - *Viral Hemorrhagic fever - Ebola, Marburg disease and Lassa fever*, Jap J Clin Pathol, 1998, 46:651-655
14. IVAN A, INDREI LL - *Emergența bolilor transmisibile, proces în continuă evoluție - un nou tip de meningoencefalită cu etiologie virală*, Rev Med Chir Soc Med Naț, Iași, 2000, 104:51-56
15. IVAN A - *Infecții cu arenavirusuri*, in: Ivan A. (edt): *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom, Iași, 2002, 388-390
16. LAW MG, DONE GL, BATH N et al - *Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long - term sequelae*. Int J Epidemiol, 2003, 32:717-724
17. MIHALACHE D, AZOICAI D - *Patologia infecțioasă mereu în actualitate*, Ed Gh Asachi, Iași, 2000
18. MOAYYEDI P, AXON AT, FELTBOWER R et al - *Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of Helicobacter pylori infection*, Int J Epidemiol, 2002, 31:624-631
19. MURRAY JM, LAW MG, GAO Z et al - *The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users*, Int J Epidemiol, 2003, 32:708-714
20. PÉCHÈRE JC, AFANDARI S - *Toutes les maladies sont - elles infectieuses?*, Lettre Infect, 1998, 13:371-374
21. PEZZOTTI P, PIOVERSAN C, MICHIELETTI F et al - *Estimating the cumulative number of human immunodeficiency virus diagnoses by cross-linking from four different sources*, Int J Epidemiol, 2003, 32:778-783
22. SABAU M și colab - *Acut și cronic în infecțiile hepatice*, University Press, Târgu-Mureș, 2001
23. SEEFF LB - *Natural history of chronic hepatitis C*, Hepatology, 2002, 36:535-546
24. STEENLAND K, SAVITZ DA - *Future trends in environmental epidemiology*, in: Steenland K, Savitz DA (eds) - *Topics in Environmental Epidemiology*, Oxford University Press, New York, 1997, 350-357
25. STOICESCU IP, DIDILESCU C, HUSAR I et al - *Incidența tuberculozei în România în anul 2002*, Pneumologia, 2003, 52:7-14
26. WERNER GH - *Les défis mondiaux des maladies infectieuses "nouvelles" ou réurgentes en ce début de XXIe siècle*, Ann Pharm Fr, 2001, 59:147-175, 246-277
27. *** *Maladies infectieuses émergentes: Memorandum d'une réunion OMS*, Bull. OMS, 1995, 73:21-27
28. *** *Reémergence de la diphtérie*, Eurobiologiste, 2000, 34:87-93
29. *** *Lassa fever, case imported to Germany*, Weekley Epidemiol Rec, 2000, 75:17-18
30. *** *World Health Organization: Global Tuberculosis Control*, WHO Report, 2001, Geneva, WHO, 2002
31. *** *AIDS epidemic*, UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, July 2002



Modelarea computerizată a proprietăților electrofiziologice ale celulelor nervoase

T. Szilágyi

Metodele experimentale noi furnizează o cantitate atât de mare de informație încât interpretarea lor izolată, în scopul înțelegerii funcțiilor circuitelor neuronale, devine imposibilă. În ultima vreme a crescut semnificativ numărul cercetătorilor care folosesc în mod curent modele computerizate în efortul de a înțelege funcționarea diferitelor sisteme neuronale. Combinația cercetărilor experimentale și de modelare computerizată a dat naștere la o disciplină nouă, denumită în engleză "computational neuroscience". În această lucrare sunt prezentate bazele teoretice pe care sunt construite modelele computerizate, precum și soluții analitice și numerice la unele probleme fundamentale legate de integrarea dendritică.

Cuvinte cheie: sistem nervos central, electrofiziologie, modele, simulare pe calculator

New experimental methods provide such a huge amount of information that their isolated interpretation, in order to understand the function of neural circuits, is impossible. The number of experimental researchers who are using computerised methods for interpreting the functional properties of different neural systems has grown significantly in the last decade. Combination of experimental research and computer modelling resulted in a new research field: the computational neuroscience. This paper presents the theoretical background of computer models and analytical and numerical solutions are given for some fundamental problems of dendritic integration.

Key words: central nervous system, electrophysiology, models, computer simulation

Interacțiunile dinamice dintre intrările sinaptice excitatoare și inhibitoare, modulate de proprietățile intrinseci ale neuronului, determină dacă celula devine suficient de depolarizată pentru generarea potențialelor de acțiune. Cadrul teoretic pentru o descriere cantitativă a integrării dendritice este asigurat de teoria cablului liniar. De obicei măsurătorile experimentale se fac cu ajutorul unui microelectrod așezat în corpul celular, dar intrările sinaptice se află la o distanță semnificativă de-a lungul arborelui dendritic. Ce se poate măsura în corpul celular este o imagine distorsionată a evenimentelor care se petrec la nivelul sinapselor. Această modificare a semnalelor sinaptice depinde în mare măsură de proprietățile pasive ale dendritelor. Rezultate recente demonstrează că membrana dendritică nu este pasivă, ci conține un set bogat de canale ionice dependente de voltaj, timp sau de concentrația intracelulară a ionilor de calciu. Neliniaritatea membranei dată de aceste conductanțe modifică semnificativ integrarea dendritică.

Metodele experimentale noi furnizează o cantitate atât de mare de informații fiziologice și morfologice încât interpretarea lor izolată, în scopul înțelegerii

funcțiilor circuitelor neuronale, devine imposibilă. În ultima vreme a crescut semnificativ numărul cercetătorilor care folosesc în mod curent modele computerizate în efortul de a înțelege funcționarea diferitelor sisteme neuronale. Combinația cercetărilor experimentale și de modelare computerizată a dat naștere la o disciplină nouă, denumită în engleză "computational neuroscience" ².

Acest mod de abordare încearcă să titreze informațiile cele mai relevante pentru înțelegerea funcțională și se detașează de tradiția cu scop în sine de a colecta informații morfologice sau fiziologice. Modelele bazate pe informațiile fiziologice și anatomice detaliate ale regiunii cerebrale în cauză sintetizează ceea ce este într-adevăr cunoscut despre această regiune. În același timp depistează deficiențele cele mai semnificative, informațiile cele mai indispensabile interpretării funcționale, prin care arată direcții noi pentru cercetările experimentale.

În continuare vor fi prezentate bazele teoretice pe care sunt construite modelele computerizate, precum și soluții analitice la unele probleme fundamentale legate de integrarea dendritică.

Circuitul electric echivalent al membranelor biologice

Membranele biologice au proprietăți similare cu circuitele electrice. Este o metodă obișnuită în

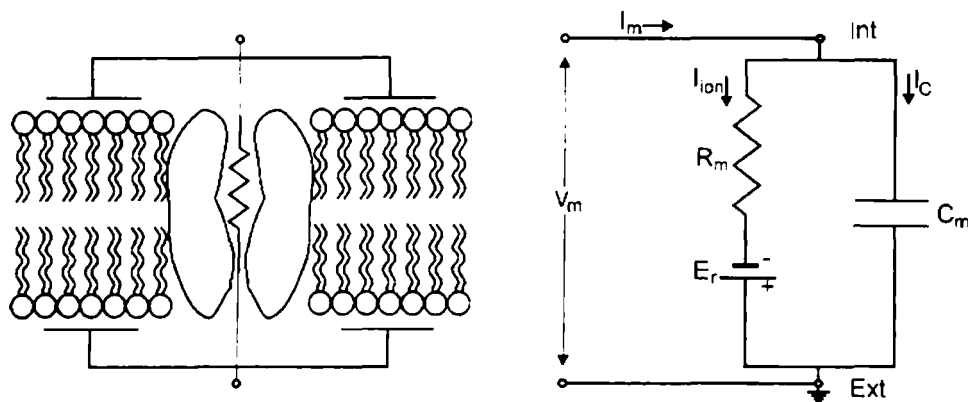


Figura 1. Circuitul electric echivalent al membranelor biologice. În acest exemplu simplificat membrana este pasivă și curentul ionic nu este defalcat pe specii ionice (detalii în text)

fiziologie aceea de a descrie comportamentul electric al membranelor în termenii circuitelor electrice. Circuitul electric echivalent al unei membrane tipice este redat în figura 1.

Capacitatea membranei (C_m) este determinată de proprietățile dielectrice ale membranei în ansamblu (stratul bilipidic) și este independentă de variațiile locale de permeabilitate date de canalele ionice. Capacitatea membranală specifică (capacitatea raportată la suprafața unitară) este constantă în majoritatea neuronilor și are valoarea în jur de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$.

Rezistența membranei (R_m) (și reciprocul său: conductanța, G_m) reprezintă proteinele transmembranare (canalele ionice) prin care ioni pot traversa membrana. Spre deosebire de capacitatea membranei, rezistența este foarte dependentă de potențialul transmembranar și de timp. Modificările dependente de voltaj și timp ale conductanțelor membranare sunt controlorii primordiali ai semnalizării electrice din celulele excitabile.

Din circuitul echivalent și legea lui Kirchhoff se poate scrie ecuația diferențială pentru intensitatea curentului total care curge printr-un petec de membrană (I_m). Intensitatea acestui curent este egală cu suma intensității curentului capacitiv (I_c) și a intensității curentului ionic (I_{ion}), care curge prin canalele ionice. Forța electromotoare pentru I_{ion} este $V_m - E_r$, unde V_m este potențialul momentan de membrană și E_r este potențialul de repaus:

$$I_m = I_c + I_{ion} = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{(V_m - E_r)}{R_m}$$

$$= C_m \frac{dV_m}{dt} + G_m (V_m - E_r) \quad (1)$$

Dacă un singur ion ar fi răspunzător pentru I_{ion} atunci E_r ar putea fi înlocuit cu potențialul de echilibru al acestui ion, care se poate calcula pe baza ecuației Nernst. De obicei curentul ionic este defalcat în funcție

de tipul ionilor care traversează membrana. Astfel

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_{Cl} + \dots + \quad (2)$$

Fiecare tip de ion conduce un curent a cărui intensitate este egală cu produsul dintre conductanța membranei pentru ionul respectiv și diferența dintre potențialul de membrană și potențialul de echilibru al ionului. De exemplu $I_{Na} = g_{Na}(V_m - E_{Na})$.

Potențialul de inversare (reversal potential) este o noțiune utilă pentru caracterizarea curenților ionici mișcați. Acesta reprezintă potențialul de membrană la care forța electromotoare pentru curentul respectiv este zero (nu există curent net prin canalele respective). În cazul ilustrat în figura 1 și descris de ecuația 1, când curentul ionic este determinat de potențialul de repaus, potențialul de inversare este egal cu potențialul de repaus și reprezintă potențialul de membrană la care curentul ionic își schimbă direcția.

Cellula izopotențială (sferă)

Cea mai simplă descriere a proprietăților pasive ale membranei celulare se poate obține într-o celulă sferică abstractă la care potențialul de membrană este uniform în toate punctele de pe sferă. Această celulă constituie celula izopotențială. Se presupune că rezistența membranală (R_m) este uniformă, constantă și independentă de voltaj. Comportamentul celulei este deci ohmic. Potențialul de repaus se poate considera zero, toate potențialele fiind raportate la acest potențial de repaus.

Curentul injectat într-o celulă izopotențială se distribuie uniform pe suprafața celulei. Intensitatea curentului care curge prin suprafața unitară de membrană (I_m) este suma intensității curentului capacitiv și rezistiv:

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{V_m}{R_m} \quad (3)$$

unde I_m este aceeași pe toată suprafața membranei.

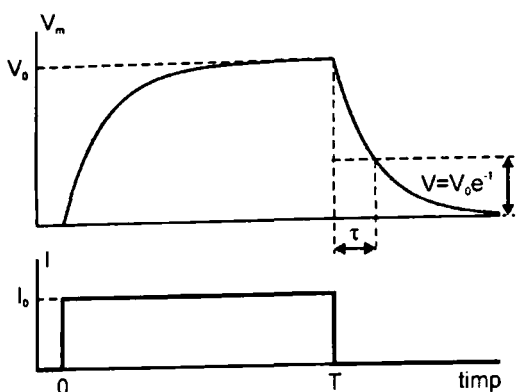


Figura 2. Răspunsul unei celule izopotentiale la un impuls de curent (I_0) injectat intracelular. Potențialul de membrană (V_m) variază exponențial. Descărcarea se face con-

form ecuației $V = V_0 e^{-t/\tau}$. Timpul egal cu valoarea RC este denumit constanta de timp (t). În această perioadă tensiunea de ieșire scade la valoarea $1/e$ din valoarea maximă ($1/2.73 \approx 0.37$).

În cazul unui impuls de curent (I_0) cu durată finită, care se aplică printr-un microelectrod intracelular, unde I_0 se schimbă de la valoarea zero la o valoare constantă în momentul 0 și înapoi la zero în momentul T (Figura 2), modificarea potențialului de membrană este descrisă de ecuația:

$$V_m = I_m R_m (1 - e^{-t/\tau_m}) \quad 0 < t < T \quad (4)$$

unde

$$\tau_m = R_m C_m \quad (5)$$

Aceasta este soluția ecuației diferențiale de ordinul întâi pentru intensitatea curentului care curge prin membrană (ecuația 3). Pentru sfârșitul impulsului (revenirea potențialului) soluția ecuației este puțin

diferită

$$V_m = I_m R_m e^{-t/\tau_m} \quad t > T \quad (6)$$

Modificarea potențialului de membrană la începutul impulsului de curent este descrisă de o ecuație exponențială. Timpul în care V_m atinge valoarea de $(1 - e^{-1})$, aproximativ 63%, din valoarea finală, este denumit constanta de timp a membranei (τ_m). La sfârșitul impulsului, timpul (măsurat de la sfârșitul impulsului) în care V_m revine la 37% din valoarea maximă este iarăși egal cu τ_m . Dacă I_m acționează pentru o perioadă lungă de timp (teoretic: $t \rightarrow \infty$) potențialul de membrană va fi:

$$V_m(\infty) = I_m R_m \quad (7)$$

Celula neizopotentială (cilindru)

Neuronii reali nu seamănă deloc cu o sferă. Aproximarea geometrică cea mai simplă dar totuși utilă este cilindrul. Dintre toate părțile neuronului, axonul și segmentele dendritice seamănă cel mai mult cu un cilindru.

În figura 3 se vede fluxul de curent într-un cilindru uniform. Pe lângă parametrii deja folosiți (rezistența și capacitatea membranei) trebuie să fie introduse următoarele mărimi: rezistența citoplasmei (r_i), rezistența spațiului extracelular (r_o) și distanța de-a lungul cilindrului (x). Pentru simplitate spațiul extracelular se va considera izopotential ($r_o = 0$). Incorporarea r_o în ecuații poate fi importantă în nervii unde axonii sunt dens împachetați sau în interacțiunile ephaptice din sistemul nervos central (SNC).

După legea lui Kirchhoff, curentul injectat într-un cilindru va curge prin membrană cu intensitatea i_m și de-a lungul interiorului cilindrului cu intensitatea i_i . Înainte de a prezenta ecuațiile care descriu potențialul de membrană de-a lungul unui cablu, câteva presupuneri trebuie să fie clarificate:

1. Parametrii membranei sunt liniari și uniformi; adică r_m , r_i și c_m sunt constante, sunt aceleași în toate părțile neuronului și nu depind de potențial (sunt pasive).

2. Se presupune că curentul curge într-o singură dimensiune spațială x , de-a lungul cablului. Curentul radial este deci considerat zero.

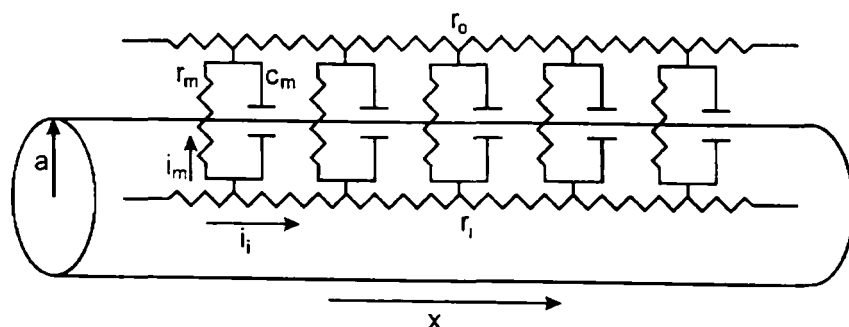


Figura 3. Circuitul electric echivalent cu un cilindru uniform, cum ar fi axonul sau segmentele dendritice. Circuitul electric este suprapus peste cilindru.

3. După cum s-a mai menționat, rezistența extracelulară se consideră zero.

Referindu-ne la figura 3, pentru curentul injectat într-un punct de pe cilindru, V_m variază în funcție de timp și de distanță de la locul injectării de curent. Se obține

$$\frac{\partial V_m(x, t)}{\partial x} = -r_i i_i \quad (8)$$

Aceasta este legea lui Ohm (scăderea lui V_m în raport cu distanța este egală cu intensitatea curentului înmulțită cu rezistența). Semnul negativ arată scăderea voltajului în funcție de creșterea distanței. O parte din i_i scurge prin membrană (prin r_m și c_m) deci i_i nu este constant de-a lungul cilindrului. Scăderea lui i_i în raport cu distanța este egală cu curentul care curge prin membrană. Aplicând legea lui Kirchhoff:

$$\frac{\partial i_i}{\partial x} = -i_m \quad (9)$$

Combinând ecuațiile (8) și (9) se obține:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = -r_i \frac{\partial i_i}{\partial x} = r_i i_m \quad (10)$$

Curentul de membrană (i_m) (Figura 3) se compune din curentul capacitiv (i_c) și curentul ionic (i_{ion}):

$$i_m = i_c + i_{ion} = c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \frac{V_m}{r_m} \quad (11)$$

Combinând ecuațiile (10) și (11) se obține ecuația de cablu:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \frac{V_m}{r_m} \quad (12)$$

Această ecuație este ecuația fundamentală pe care se bazează descrierea fenomenelor electrice din dendritele pasive.^{14,9} În continuare se vor căuta soluțiile acestei ecuații pentru a găsi funcțiile care pot fi aplicate în anumite condiții speciale (cablu infinit, cablu finit, cablu finit legat la un corp celular, etc.). Există și alte forme ale ecuației de cablu:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = \tau_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + V_m, \quad (13)$$

unde:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} = \sqrt{\frac{aR_m}{2R_i}}, \quad \tau_m = r_m c_m \quad (14)$$

λ este denumit *constanta de lungime* sau *de spațiu*, iar a este raza cilindrului. Semnificația fizică a constantei de spațiu va fi discutată mai târziu.

Soluții ale ecuației de cablu

Ecuația de cablu se poate pune în forma cea mai generală și utilă normalizând-o cu constanta de lungime și constanta de timp. Fie $X=x/\lambda$ și $T=t/\tau_m$. Ecuația (13) devine:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2} - \frac{\partial V_m}{\partial T} - V_m = 0, \quad (15)$$

unde X și T sunt fără dimensiune.

Se cere să se rezolve ecuația de cablu pentru a găsi V_m în funcție de timp și spațiu de-a lungul cablului. Ecuații diferite se obțin în cazul stării stabile (steady state) și în cazul schimbării tranzitorie a voltajului. De asemenea, forme geometrice diferite (de exemplu un cablu infinit de lung și unul cu lungimea finită) necesită condiții la limită diferite rezultând ecuații diferite. Din acest motiv vor fi prezentate doar unele ecuații, aplicabile în condiții specifice.

Cablu infinit, impuls de curent constant. Prima situație experimentală care se va studia este injectia de curent într-un cablu infinit de lung. Soluția generală a ecuației de cablu este

$$V_m(T, X) = \frac{r_i I_0 \lambda}{4} \left[e^{-X} \operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} - \sqrt{T}\right) - e^X \operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} + \sqrt{T}\right) \right] \quad (16)$$

unde $\operatorname{erfc}(x)$ este funcția de eroare complementară ($\operatorname{erf}(x)$ = funcția de eroare). Funcția de eroare este definită prin

$$\operatorname{erfc}(x) = 1 - \operatorname{erf}(x) = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-y^2} dy = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty e^{-y^2} dy \quad (17)$$

Aceasta are câteva proprietăți simple:

$$\operatorname{erf}(0) = 0, \operatorname{erf}(\infty) = 1 \text{ și } \operatorname{erf}(-x) = -\operatorname{erf}(x)$$

Funcția de eroare este o funcție utilă care simplifică scrierea soluției multor ecuații diferențiale. În continuare vor fi prezentate două situații speciale: distribuția voltajului de-a lungul cablului în stare stabilă pe durata unei injectii susținute de curent și modificarea voltajului în funcție de timp în cazul unui impuls de curent.

Soluția pentru starea stabilă ($T \rightarrow \infty$) Folosind definiția pentru erfc prezentată mai sus, cum T devine foarte mare în ecuația (16),

$$\operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} + \sqrt{T}\right) \text{ devine } 1 - \operatorname{erf}(\infty) = 0, \text{ iar}$$

$$\operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} - \sqrt{T}\right)$$

devine $1 - \operatorname{erf}(\infty) = 2$. În acest fel funcția (16) se reduce la o ecuație exponențială simplă:

$$V_m(\infty, X) = \frac{r_i I_0 \lambda}{2} e^{-X} \quad (18)$$

sau

$$V_m(\infty, x) = \frac{r_i I_0 \lambda}{2} e^{-x/\lambda} \quad (19)$$

Această funcție arată că potențialul de membrană (în starea stabilă) scade exponențial cu distanța de la locul injectiei de curent. Constanta de spațiu (λ) este distanța la care potențialul scade la valoarea de $1/e$ ($\approx 0,37$) din potențialul de la $x = 0$. Constanta de spațiu este definită numai pentru cablul infinit (și semi-infinit) și reflectă proprietățile de stare stabilă a cablului.

Soluția tranzitorie la $X = 0$ Această soluție descrie schimbarea potențialului de membrană în funcție de timp, după o injecție de curent constant la $X = 0$. Din expresia (16) și din definiția funcției de eroare pentru $X = 0$ se obține

$$V_m(T, 0) = \frac{r I_0 \lambda}{2} \operatorname{erf}(\sqrt{T}) \quad (20)$$

Funcția (20) descrie modificarea potențialului de membrană în locul injectiei de curent într-un cablu infinit.

Mulți cercetători au considerat că modificarea potențialului de membrană ca răspuns la o injecție de curent constant urmărește o funcție exponențială și au determinat constanta de timp (τ_m) ca timpul necesar pentru atingerea valorii de 63% din valoarea finală (Figura 4). La o curbă de încărcare asemănătoare cablului infinit, valoarea măsurată prin această metodă dă, în mod eronat, un τ_m aproximativ jumătate din valoarea reală¹.

Modelul lui Rall pentru neuroni

Modelul lui Rall¹⁵ asigură un cadru teoretic pentru descrierea curenților și a distribuției de potențial în arborizații dendritice complicate. Înainte de a prezenta

modelul, trebuie să fie clarificate ipotezele pe care se bazează acesta.

1. R_i , R_m și C_m sunt uniforme. Proprietățile membranei sunt independente de voltaj (sunt pasive) și sunt identice pentru toate părțile neuronului, inclusiv corpul celular și dendritele. Este aproape sigur că aceste ipoteze nu sunt valabile la un neuron real. Este greu de imaginat că aceleași tipuri de canale și aceeași densitate de canale există în toate părțile neuronului. Aceasta înseamnă că există o oarecare neuniformitate în R_m .

2. Rezistența mediului extracelular se neglijează: $R_o = 0$.

3. Corpul celular este izopotențial și poate fi reprezentat printr-o sferă izopotențială.

4. Toate dendritele se termină la aceeași lungime electrotonică. Aceasta este o altă presupunere foarte importantă, dar care probabil că niciodată nu este adevărată în realitate¹¹. Această presupunere permite ca toate ramurile dendritice să fie contopite într-un singur cablu. În caz contrar toate ramurile trebuie să fie tratate separat.

5. Toate dendritele se termină cu aceeași condiție de terminație (de obicei capăt închis).

Arborele dendritic cu ramificație arbitrară. Arborele dendritic poate fi simplificat, privind toate ramurile ca niște cilindri cu proprietăți membranare uniforme. Această structură complicată se poate reduce la un cilindru echivalent după metoda lui Rall. Arborizația se reduce iterativ, pornind de la ramurile cele mai distale. La fiecare punct de ramificație subramurile distale se elimină și se înlocuiesc cu un singur cablu echivalent cu proprietăți electrice identice.

Conductanța de intrare (G_N) a unui segment cilindric cu lungimea electrotonică L este dată de formula următoare:

$$\frac{G_N}{G_\infty} = \frac{\tanh(L) + \frac{G_L}{G_\infty}}{1 + \frac{G_L}{G_\infty} \tanh(L)} \quad (21)$$

unde G_L este conductanța membranei de închidere distală și G_∞ este conductanța unui cilindru semi-infinit imaginar cu același diametru, atașat la capătul distal, iar

$$\tanh(L) = \frac{\sinh(L)}{\cosh(L)}$$

Există multe sisteme de numerotare cu care fiecare ramură a unei arborizații dendritice complicate se poate identifica.³ În acest articol se va folosi sistemul indicat în figura 5.

Conform relației (21), conductanța de intrare a primei ramuri descendente ($k1$) la $x = x_j$ este:

$$G_{N_{k1}} = G_{\infty k1} \frac{\tanh(L_{k1}) + B_{k1}}{1 + B_{k1} \tanh(L_{k1})} \quad (22)$$

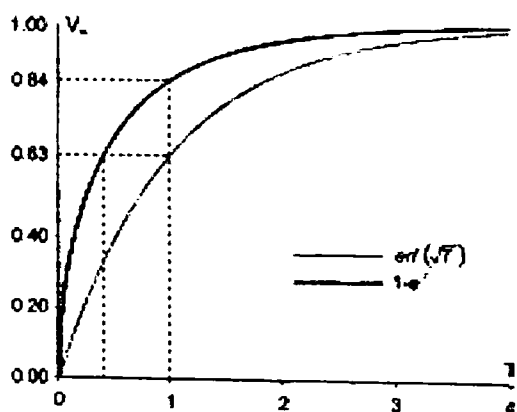


Figura 4. Curbele de încărcare (charging curves) descrise de funcția de eroare (cablu) și de o funcție exponențială (celula sferică). Linia întreruptă de la $T = 1$ reprezintă timpul în care funcția exponențială ajunge la 63% din valoarea finală iar funcția de eroare ajunge la 84%. Dacă se alege punctul cu amplitudinea de 63% de pe funcția de eroare, se obține un timp mai mic decât o constantă de timp ($T \approx 0.4$). Traseele au fost normalizate.

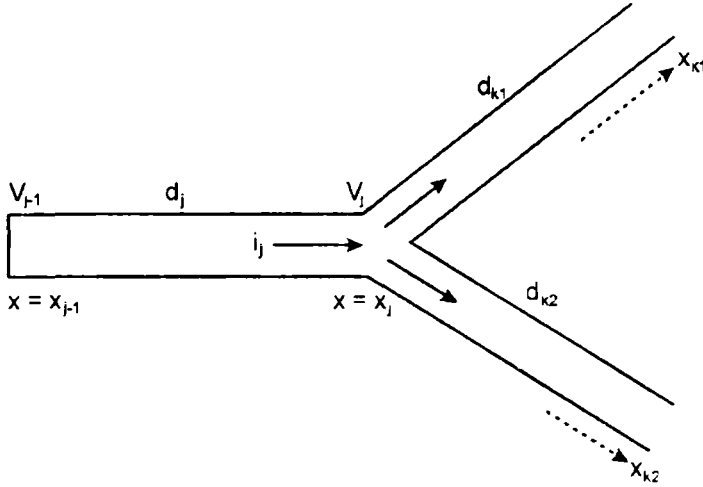


Figura 5. Diagramă cu un cilindru de origine și două subramuri descendente. Ramura de origine are indexul j și se extinde de la x_{j-1} până la x_j și are diametrul d_j . Un descendent este identificat cu indexul $k1$, se extinde de la x_j până la x_{k1} și are diametrul d_{k1} . Descendentul celălalt este notat cu $k2$, se extinde de la x_j până la x_{k2} și are diametrul d_{k2} .

unde $L_{k1} = (x_{k1} - x_j) / \lambda_{k1}$ și $B_{k1} = G_{Lk1} / G_{Ak1}$

Similar pentru ramura $k2$:

$$G_{Nk2} = G_{Ak2} \frac{\tanh(L_{k2}) + B_{k2}}{1 + B_{k2} \tanh(L_{k2})} \quad (23)$$

Continuitatea la punctul de ramificație se poate realiza numai dacă conductanța de ieșire la capătul distal al segmentului de origine j (G_{Lj}) este egală cu suma conductanțelor de intrare ale ramurilor descendente. Dacă această valoare o împărțim cu valoarea de referință G_A a segmentului de origine se obține:

$$B_j = \frac{G_{Lj}}{G_{Aj}} = \left(\frac{G_{Ak1}}{G_{Aj}} \right) \frac{\tanh(L_{k1}) + B_{k1}}{1 + B_{k1} \tanh(L_{k1})} + \left(\frac{G_{Ak2}}{G_{Aj}} \right) \frac{\tanh(L_{k2}) + B_{k2}}{1 + B_{k2} \tanh(L_{k2})} \quad (24)$$

Valoarea B_j se poate utiliza la calcularea conductanței de intrare a segmentului de origine la $x = x_{j-1}$ după formula:

$$G_{Nj-1} = G_{Aj} \frac{\tanh(L_j) + B_j}{1 + B_j \tanh(L_j)} \quad (25)$$

În acest fel conductanța de intrare a unui segment arbitrar (j) se poate exprima în funcție de lungimea, diametrul și rezistivitatea acestui segment și a celor două ramuri descendente, luate împreună cu condițiile la limită (încapsulat în B_{k1} și B_{k2}) a celor două ramuri descendente.

Dacă ramurile descendente sunt segmente terminale, cu condiție de terminație închisă, B_{k1} și B_{k2} sunt egale cu zero. Dacă și acestea se ramifică, B_{k1} și B_{k2} se calculează din parametrii descendenților lor, în mod analog cu metoda deja prezentată. Dacă segmentul de

origine este tocmai trunchiul arborizației dendritice, expresia (25) reprezintă conductanța de intrare a întregii arborizații dendritice.

Reducerea arborelui dendritic la un cilindru echivalent. Pe baza presupunerilor făcute la începutul prezentării modelului lui Rall ecuațiile se pot simplifica foarte mult.¹⁶

Presupunând că $k1$ și $k2$ sunt ramuri terminale, din condițiile 4 și 5 se poate conchide că:

$B_{k1} = B_{k2} = B_k$ și $L_{k1} = L_{k2} = L_k$, astfel raporturile din afara parantezelor din expresia (24) devin egale. Diametrele însă pot fi diferite, deci trebuie să fie explicit luate în considerare. Toate valorile G_A sunt proporționale cu diametrul segmentului ridicat la puterea $3/2$:

$$G_{N(nom)} = \frac{\pi}{\sqrt{R_m R_i}} d^{3/2} \quad (26)$$

Deoarece s-a presupus că R_m și R_i sunt uniforme peste tot (condiția 1), expresia (24) se reduce la:

$$B_j = \left(\frac{(d_{k1})^{3/2} + (d_{k2})^{3/2}}{(d_j)^{3/2}} \right) \frac{\tanh(L_k) + B_k}{1 + B_k \tanh(L_k)} \quad (27)$$

Diametrul descendenților nu trebuie să fie egal, dar trebuie să respecte legea puterii $3/2$:

$$(d_j)^{3/2} = (d_{k1})^{3/2} + (d_{k2})^{3/2} \quad (28)$$

În acest caz paranteza din expresia (27) devine unitară. B_j devine egal cu valoarea obținută în cazul în care cilindru de origine, care inițial se extindea de la x_{j-1} până la x_j cu un diametru d_j , ar fi prelungit (cu diametru nemodificat) cu o distanță electrotonică $L_k = (x_k - x_j) / \lambda_k$

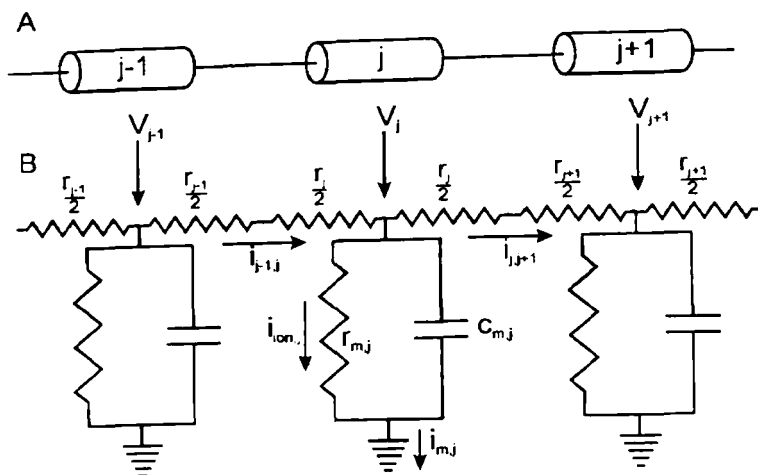


Figura 6. Circuitul electric echivalent pentru modelul compartimental al unui lanț de segmente dendritice cilindrice. Segmentele sunt scurte și membrana lor este pasivă. A: segmentul cilindric j cu diametru constant are lungimea suficient de scurtă ca să fie considerată izopotential (V), B: circuitul electric echivalent. Curentul membranar (i_m) curge prin rezistența (r_m) și condensatorul (C_m) echivalente cu membrana celulară. Rezistența axială (r) a segmentului este împărțită în două și elementul R-C este plasat între acestea. Segmentele sunt cuplate prin rezistența lor axială, prin care curge un curent de la compartimentul precedent ($i_{j-1,j}$) și spre compartimentul următor ($i_{j,j+1}$), suma cărora este egală cu curentul membranar. Rezistența extracelulară se consideră zero, deci elementele R-C sunt legate la pământ. Potențialul de repaus este luat zero, de aceea bateriile legate în serie cu rezistența membranară se omit.

și s-ar termina cu condiția la limita B_k . În cazul condiției la limita capăt închis, $B_k = 0$, expresia (27) se simplifică la: $B_j = \tanh(L_k)$. În acest caz ecuația (25) se poate exprima ca:

$$\frac{G_{nj-1}}{G_{nj}} = \frac{\tanh(L_j) + \tanh(L_k)}{1 + \tanh(L_j) \tanh(L_k)} = \tanh(L_j + L_k) \quad (29)$$

Acest raport este același cu cel dat pentru un cilindru echivalent cu lungimea electrotonică $L_j + L_k$ și cu capătul distal închis.

Modele compartimentale pentru neuroni

Teoria cablului liniar descrie fluxul de curent în arborizații dendritice continue și pasive cu ajutorul ecuațiilor cu derivate parțiale (și a condițiilor la limita corespunzătoare). Dacă arborizația dendritică se poate reduce la un singur cilindru echivalent, soluțiile acestor ecuații pot fi exprimate analitic. Situația este mai complicată dacă dendritele sunt pasive dar au o arborizație arbitrară, complicată. Soluțiile se pot obține prin metode recursive. Algoritmul devine și mai complex dacă sistemul este perturbat de intrări sinaptice care cauzează modificări de conductanță, există scurgere de curent în jurul electrodului de înregistrare¹⁷ sau parametrii electrici nu sunt uniformi pentru toate segmentele neuronului¹². Dacă proprietățile membranei sunt dependente de voltaj, cum ar fi la membranele care arată rectificare sau care generează potențiale de acțiune, teoria cablului liniar nu mai este aplicabilă. Intrările sinaptice modifică conductanța membranei. Din acest

motiv, în sistemul complex cu mai multe intrări sinaptice parametrii membranei nu sunt constanți. Mai mulți cercetători au demonstrat existența conductanțelor active în dendritele neuronilor.^{19,4} Semnalele dendritice de calciu pot fi controlate independent în diferitele ramuri dendritice⁶ sau câteodată prezența spinilor dendritici nu poate fi neglijată.^{10,13} În aceste cazuri complexe modelele analitice sunt înlocuite cu modelele compartimentale.^{7,1}

La modul de abordare compartimentală, ecuațiile cu derivate parțiale din modelele analitice sunt înlocuite cu un set de ecuații diferențiale ordinare. Presupunerea de bază este că sistemul continuu se poate împărți, fără a face o eroare semnificativă, în segmente (compartimente) suficient de mici, care pot fi considerate izopotențiale și cu proprietăți uniforme.¹⁸ Neuniformitatea proprietăților fizice (de ex. diametru, proprietăți electrice specifice, etc.) și diferența de potențial apare între compartimente și nu de-a lungul lor (Figura 6).

Formularea matematică. După legea lui Kirchhoff pentru fiecare compartiment (j) intensitatea curentului net prin membrană este egală cu intensitatea curentului longitudinal care intră în compartiment minus intensitatea curentului care părăsește compartimentul. Pentru o regiune fără ramificație, unde segmentul j se găsește între segmentele $j-1$ și $j+1$, intensitatea curentului de membrană este:

$$i_{mj} = i_{j-1,j} - i_{j,j+1} \quad (30)$$

unde $i_{j,j}$ este intensitatea curentului axial care curge de la compartimentul $j-1$ la j și $i_{j,j+1}$ este intensitatea curentului care curge de la compartimentul j la $j+1$.

Din circuitul echivalent reiese că intensitatea curentului de membrană este suma intensității curentului capacitiv și a curentului ionic. Intensitatea curentului de membrană pentru compartimentul j se poate exprima astfel:

$$i_m = c_m \frac{dV}{dt} + i_{ion}, \quad (31)$$

unde V este abaterea potențialului de membrană de la potențialul de repaus. Dacă un compartiment este stimulat de o sursă exterioară de curent, de exemplu un electrod, un termen în plus (I_{app}) se adaugă la intensitatea curentului de membrană. În cazul compartimentelor care primesc aferențe sinaptice, se adaugă un termen care descrie curentul sinaptic (I_{syn}). Comasând cele două ecuații se obține:

$$c_m \frac{dV_j}{dt} + i_{ion,j} + I_{syn,j} + I_{app,j} = \frac{V_{j-1} - V_j}{r_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{r_{j,j+1}} \quad (32)$$

unde $r_{j,j+1}$ reprezintă rezistența axială dintre compartimentul $j-1$ și j .

La punctele de ramificație expresia din partea dreaptă a ecuației se repetă încă o dată pentru fiecare ramură descendentă.

Avantajul modelelor compartimentale este că nu crează restricții referitoare la proprietățile fiecărui compartiment. Compartimentele pot reprezenta membrana somatică, dendritică sau axonală; pot fi pasive sau excitabile și pot conține o gamă bogată de intrări sinaptice. În plus, structuri dendritice sau axonale cu ramificație arbitrară complexă sau cu alte irregularități morfologice, cum ar fi spinii dendritici, sunt ușor de implementat în model.

Prin folosirea markerilor biologici, care sunt transportați in vivo în toate părțile neuronului, devine posibilă reconstrucția morfologică exactă a neuronilor din care se obțin înregistrările electrofiziologice²¹. Cu ajutorul modelelor compartimentale se poate studia funcționarea electrică a neuronilor cu caracteristici morfologice și anatomice deosebit de complicate⁵ și rețele neuronale complexe.²²

BIBLIOGRAFIE

1. BOWER J M, BEEMAN D - *The Book of GENESIS - exploring realistic neural models with the GENERAL NEURAL Simulation System*, Springer - TELOS, 1998.
2. BOWER J M, KOCH C - *Experimentalists and modelers: can we all just get along?*, Trends Neurosci, 1992, 15:458-61.
3. BURKE R E, MARKS W B, ULFHAKE B - *A parsimonious description of motoneuron dendritic morphology using computer simulation*, J Neurosci, 1992, 12:2403-16.
4. COOK E P, JOHNSTON D - *Voltage-dependent properties of dendrites that eliminate location-dependent variability of synaptic input*, J Neurophysiol, 1999, 81:535-43.
5. DE SCHUTTER E, BOWER J M - *An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell. I. Simulation of current clamps in slice*, J Neurophysiol, 1994, 71:375-400.
6. FRICK A, MAGEE J, KOESTER H J, ET AL. - *Normalization of Ca²⁺ signals by small oblique dendrites of CA1 pyramidal neurons*, J Neurosci, 2003, 23:3243-50.
7. HINES M L, CARNEVALE N T - *The NEURON simulation environment*, Neural Comput, 1997, 9:1179-209.
8. HOLMES W R, SEGEV I, RALL W - *Interpretation of time constant and electrotonic length estimates in multicylinder or branched neuronal structures*, J Neurophysiol, 1992, 68:1401-20.
9. JACK J J B, NOBLE D, TSJEN R W - *Electric current flow in excitable cells*, Clarendon Press, 1975.
10. LORINCZ A, NOTOMI T, TAMAS G, ET AL. - *Polarized and compartment-dependent distribution of HCN1 in pyramidal cell dendrites*, Nat Neurosci, 2002, 5:1185-93.
11. MAINEN Z F, CARNEVALE N T, ZADOR A M, ET AL. - *Electrotonic architecture of hippocampal CA1 pyramidal neurons based on three-dimensional reconstructions*, J Neurophysiol, 1996, 76:1904-23.
12. MAJOR G, EVANS J D - *Solutions for transients in arbitrarily branching cables: IV. Nonuniform electrical parameters*, Biophys J, 1994, 66:615-634.
13. MEGIAS M, EMRI Z, FREUND T F, ET AL. - *Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells*, Neuroscience, 2001, 102:527-540.
14. RALL W - *Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons*, Biophys J, 1969, 9:1483-508.
15. RALL W - *Core Conductor Theory and Cable Properties of Neurons*, In Kandel E R (Ed.): *Handbook of Physiology. The Nervous System: Cell Biology of Neurons*, American Physiological Society, Bethesda, 1977, pp. 39-97.
16. RALL W - *Cable theory for dendritic neurons*, In Koch C, Segev I (Eds.): *Methods in Neuronal Modeling*, MIT Press - A Bradford Book, 1989, pp. 9-62.
17. RALL W - *Transients in neuron with arbitrary dendritic branching and shunted soma*, Biophys J, 1993, 65:15-6.
18. SEGEV I, BURKE R E - *Compartmental models of complex neurons*, In Koch C, Segev I (Eds.): *Methods in Neuronal Modeling*, MIT Press - A Bradford Book, 1998, pp. 93-137.
19. STUART G, SPRUSTON N - *Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites*, J Neurosci, 1998, 18:3501-10.
20. TRAUB R D, PAIS I, BIBBIG A, ET AL. - *Contrasting roles of axonal (pyramidal cell) and dendritic (interneuron) electrical coupling in the generation of neuronal network oscillations*, Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100:1370-4.
21. TURNER D A, LI X-G, PYAPALI G K, ET AL. - *Morphometric and electrical properties of reconstructed hippocampal CA3 neurons recorded in vivo*, J Comp Neurol, 1995, 356:580-594.

Management of esophageal varices

Daniela E. Dobru

Date epidemiologice recente atestă dificultatea tratamentului hemoragiei acute variceale, precum și a profilaxiei resângerării. În pofida progreselor remarcabile în terapia medicamentoasă și endoscopică a hemoragiei variceale, hemoragiile variceale sunt grave, grevate de complicații severe iar supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți nu s-a ameliorat.

Articolul de față reprezintă, în lumina datelor recente, un algoritm de diagnostic și tratament al pacientului cu varice esofagiene.

Cuvinte cheie: varice esofagiene, etiologie, diagnostic, tratament, hemoragie

Latest epidemiological aspects atests the difficulty of variceal hemorrhage management, as well as the rebleeding prophylaxy. In spite of medical progresses in this field, patients with variceal hemorrhage tend to have clinically severe bleeding with significantly more complications, blood transfusions, and deaths than patients with other sources of upper GI hemorrhage.

This article represents a review of the approach to the patient with esophageal varices.

Key-words: esophageal varices, ethiology, diagnostic, treatment, hemorrhage

Esophageal varices are portosystemic collaterals, i.e. vascular channels that link the portal venous and the systemic venous circulation. They form with portal hypertension preferentially in the submucosa of the lower esophagus. Rupture and bleeding from esophageal varices is a major complication of portal hypertension and carries a high mortality.^{10,16}

Variceal bleeding accounts for 10-30% of all cases of upper gastro intestinal (GI) bleeding.¹⁹

PATHOGENESIS

According to Ohm's law, portal venous pressure (P) is the product of vascular resistance (R) and blood flow (Q) in the portal bed ($P = Q \times R$). Cirrhosis is the most common cause of portal hypertension. In cirrhosis, both, intrahepatic vascular resistance and portal flow are increased. The former due to a deranged hepatic (vascular) architecture, the latter due to the hyperdynamic circulation typically associated with cirrhosis which increases arterial blood inflow into the mesenteric arterial and hence in the portal venous bed. The hyperdynamic circulation of cirrhosis results from

an imbalance between vasoconstrictor and vasodilator (e.g. nitric oxide) mechanisms leading to decreased resistance (i.e. net vasodilation) in the splanchnic and systemic circulation. As a consequence, the adrenergic (increased cardiac index) and the renin-angiotensin systems (renal Na^+ and water retention) are activated as counterregulatory mechanisms.^{12,16,7,11}

Although varices form most often in the distal few cm of the esophagus and less often in the gastric fundus, they may form in any location along the tubular GI-tract.

A pressure difference between portal and systemic circulation (hepatic venous pressure gradient, HVPG) of 12mm Hg is necessary, but not sufficient for varices to form.^{10,19}

Varices rupture if the wall tension becomes too large. According to Laplace's law a vessel's wall tension is proportionate to the pressure within the vessel and to the fourth power of its radius. Thus, the likelihood of a varix to rupture and bleed increases with increasing varix size/diameter and with increasing variceal pressure which is again proportionate to the HVPG. Conversely, varices do not bleed, if HVPG is below 12 mmHg.^{9,17}

RISK FACTORS

Approximately 30% of cirrhotics have esophageal varices at the time of diagnosis; this proportion

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

increases with time and reaches 90% after approximately ten years.¹⁹

Recently, an International Normalized Ratio (INR) >1.5, a portal vein diameter of >13mm and thrombopenia have been found to predict the likelihood of varices being present in cirrhotics. Thus, <10%, 20-50%, 40-60%, >90% of patients were estimated to have varices if none, one, two or all three of these conditions were met, respectively. This may impact on the indication for gastroscopy in searching for varices with respect to primary prophylaxis of bleeding in cirrhotics.^{7,11,18}

About 30% of patients with esophageal varices will bleed within the first year of diagnosis. Despite all advances in intensive care, bleeding episodes still carry a high mortality which mainly depends on the severity of the underlying liver disease.^{3,4,15}

The mortality of any bleeding episode may range from ≤10% in well compensated Child-Pugh A to ≥70% in advanced Child-Pugh C cirrhotics, respectively. Once a patient has bled, the risk of re-bleeding is high, reaching 80% within one year.^{19,12,20}

Clinical risk factors for an initial bleeding episode include poor liver function and continuing alcohol consumption. Endoscopic predictors of bleeding include the size of the varices and the presence of red color signs or red wale markings corresponding to areas of thinning of the varix wall due to high wall tension.¹⁴ Stopping beta-blockers acutely could also be considered a risk factor for major bleeding.

DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The differential diagnosis includes all etiologies of (upper) GI-bleeding. It is especially noteworthy that peptic ulcers are also more frequent in cirrhotics. Thus, diagnosis requires endoscopy.

TREATMENT APPROACHES

Treatment of acute variceal hemorrhage

Initial measures are directed at general resuscitation, i.e. at securing the airway and at stabilization of the circulation.

Pharmacotherapy e.g. with octreotide, a synthetic somatostatin analogue, or terlipressin, a synthetic vasopressin analogue, has been shown to be effective in stopping hemorrhage, at least temporarily, in up to 80% of patients. Somatostatin may be superior to octeotride. It inhibits the release of vasodilator hormones, causing splanchnic vasoconstriction and decreased portal inflow. Both somatostatin and octeotride are safe medications with very few side effects.^{1,12,14}

Endoscopic sclerotherapy and variceal ligation are effective in stopping bleeding in up to 90% of patients. Endoscopic band ligation is as effective as sclerotherapy but prone to fewer side effects. In severe active bleeding, endoscopic band ligation may however be more difficult to apply than sclerotherapy.^{4,15,18}

Combining octreotide (or terlipressin) for 3-5 days with endoscopic therapy reduces re-bleeding and the

requirement of blood transfusions in the early phase after an index bleed compared to either measure alone.

The use of balloon tamponade is decreasing because of a high risk of rebleeding following deflation and a risk of major complications. A transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) - if available - is now a good alternative when endoscopic treatment and pharmacotherapy fail. Nevertheless, in most cases balloon tamponade is effective in stopping hemorrhage at least temporarily and it can be used in regions of the world where TIPS is not readily available. It can help to stabilize the patient in order to gain time and access to TIPS later.

With the exception of endoscopic therapy, none of these measures, whilst being effective in stopping bleeding, have been shown to affect mortality.

Acute variceal hemorrhage is often associated with bacterial infection due to gut translocation and motility disturbances. Prophylactic antibiotic therapy has been proven to increase survival. In acute or massive variceal bleeding tracheal intubation can be of great help with avoiding blood bronchyo aspiration.²⁰

Thus, in summary, the following scheme is recommended if variceal hemorrhage is suspected:

1. general resuscitation measures
2. start pharmacotherapy, e.g. octreotide 50 ug iv bolus followed by 50ug/h iv for 3-5 days (or terlipressin)
3. administer antibiotics, e.g. chinolone or 3rd generation cephalosporine
4. emergency endoscopy to verify diagnosis and to perform band ligation or sclerotherapy
5. in case of early (within 5 days of index-bleed) re-bleeding: repeat endoscopic therapy once, if possible
6. recurrent or uncontrolled bleeding or endoscopic treatment failure (early re-bleeding after two endoscopic attempts): place balloon tamponade, consider TIPS

Prevention of a first variceal bleed (primary prophylaxis)

Pharmacotherapy is aimed at reducing HVPG and thus collateral blood flow and pressure through/in the varices (if HVPG is ≤12mm Hg, varices will not bleed).¹²

Non-cardioselective beta-blockers reduce cardiac output, splanchnic arterial inflow, hence portal venous flow and pressure and thus, variceal flow and pressure. In cirrhotics with esophageal varices, both, propranolol and nadolol have been shown to reduce the risk of an initial bleeding episode by 40-50%, while there was a trend only of reducing mortality. About 30% of patients will not respond to beta-blockers with a reduction in HVPG, despite adequate dosing. These non-responders can only be detected by invasive measurements of HPVG. Moreover, beta-blockers may cause side effects such as fatigue and impotence which may impair compliance especially in younger males, or they may be contraindicated for other reasons.^{12,18}

Isosorbide 5-mononitrate has been shown to lower portal pressure. The mechanism of action of nitrates in portal hypertension is not fully clarified, but may involve vasodilatation in the portal venous bed.¹⁴

Unfortunately, the use of nitrates in cirrhotics is limited by their systemic vasodilatory effects often leading to a further decrease in blood pressure and potentially in (prerenal) impairment of kidney function. Thus, nitrates alone are not recommended.

Combining isosorbide 5-mononitrate with non-cardioselective beta-blockers has been shown to have additive effects in lowering portal pressure and especially to be effective also in patients primarily not responding to beta-blockers alone. However, these beneficial effects may be outweighed by detrimental effects on kidney function and long-term mortality, especially in the those ≥ 50 years of age. Thus routine combination is not recommended.

While the side effects of endoscopic sclerotherapy outweigh its benefit in primary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage, endoscopic band ligation has recently been shown to be effective and well tolerated.^{17,18,16}

As with any primary prophylactic measures, overall cost-effectiveness strongly depends on the risk of the event to be prevented in the population prophylactically treated.^{4,18} Hence, primary prophylaxis of variceal bleeding is often performed in patients at a medium to high risk of bleeding only, their selection being based on endoscopic findings.

In summary therefore, the following scheme is recommended for primary prophylaxis of variceal hemorrhage.^{17,18,11}

1. selection of patients with at least medium sized esophageal varices and/or red color signs

2. non-cardioselective beta-blockers (propranolol or nadolol) starting at low dose, if necessary increasing dose step by step until reaching a reduction of resting heart rate by 25%, but not lower than 55/min

3. endoscopic band ligation is indicated in patients, who do not tolerate or have contraindications to beta-blockers

Prevention of re-bleeding after an initial bleeding episode (secondary prophylaxis)

Endoscopic eradication of varices after an index bleed is highly effective in reducing the risk of recurrent bleeding, the annual incidence decreasing from approx. 80% to 20-30%.

As mentioned earlier, variceal band ligation has a better efficacy/side-effects ratio than sclerotherapy and is the endoscopic treatment of choice for eradication of esophageal varices. It has to be emphasized that endoscopic eradication of esophageal varices requires several sessions (usually around 3), that varices may recur (seemingly at a higher rate after band ligation than after sclerotherapy), and that, therefore, regular endoscopic controls are mandatory longterm in order to detect and to enable eradication of recurrent varices prior to re-bleeding.^{3,5,19}

As in primary prophylaxis, pharmacotherapy is aimed at reducing HVPg and thus collateral blood flow and pressure through/in the varices. Reducing portal pressure by 20% of baseline, reduces the risk of rebleeding from over 60% to less than 10% at three years; if HVPg is lowered below 12mm Hg, varices will not bleed.^{10,19,16}

Non-selective beta-blockers such as propranolol and nadolol also block the adrenergic dilatory tone in the mesenteric arterioles resulting in unopposed alpha adrenergic mediated vasoconstriction and hence a decrease in portal inflow. In cirrhotics with esophageal varices, both, propranolol and nadolol, have been shown to reduce the risk of rebleeding by approx. 50% and to reduce mortality. About 30% of patients, however, will not respond to beta-blockers with a reduction in HVPg, despite adequate dosing. These non-responders can only be detected by invasive measurements of HPVG. Moreover, beta-blockers may cause side effects such as fatigue and impotence which may impair compliance especially in younger males, or they may be contraindicated for other reasons.

Isosorbide 5-mononitrate has been shown to lower portal pressure.

The mechanism of action of nitrates in portal hypertension is not fully clarified, but may involve vasodilatation in the portal venous bed. Unfortunately, the use of nitrates in cirrhotics is limited by their systemic vasodilatory effects often leading to a further decrease in blood pressure and potentially in (prerenal) impairment of kidney function. Thus, nitrates alone are not recommended.

Table 1. Child-Pugh classification of the severity of cirrhosis

Variable	Score 1 points	2 points	3 points
Encephalopathy	Absent	Mild to moderate	Severe to coma
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin (mg/dl)*	<2	2-3	>3
Albumin (g/liter)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (sec above normal)	1-4	4-6	>6

If the total score is 5 or 6, The cirrhosis is designated class A; if the score is 7 to 9, the cirrhosis is class B; if the score is 10 or higher, the cirrhosis is class C. The prognosis is directly related to the score. Adapted from Pugh et al.

* To convert values for bilirubin to micromoles per liter, multiply by 17.1.

Combining isosorbide 5-mononitrate with non-cardioselective beta-blockers has been shown to have additive effects on lowering portal pressure and especially to be effective also in patients primarily not responding to beta-blockers alone. The combination of beta-blockers and isosorbide 5-mononitrate has been shown to more effectively decrease the risk of re-bleeding than sclerotherapy and even variceal ligation. This combination of beta-blockers and isosorbide results in side effects in 20% of patients.^{11,12}

Pharmacologic therapy seems, however, to be largely effective in Child Pugh A and B patients. As outlined above, there remain concerns about the potential longterm detrimental effects of the beta-blocker/nitrate combination, especially on renal function and mortality, in particular in the elderly and in advanced cirrhosis.¹⁴

While it seems logical to combine pharmacological and endoscopic strategies for secondary prophylaxis of bleeding, at least until varices have been completely eradicated by endoscopy, this combination remains controversial.

The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) very effectively decreases portal pressure and hence the risk of re-bleeding. It is more effective than pharmacotherapy or endoscopic eradication of varices in preventing re-bleeding. However, a re-intervention for shunt dysfunction is necessary in about 50% of patients within a year and hepatic encephalopathy - albeit usually of mild to moderate grade and easily controllable by lactulose - is triggered or aggravated in at least 30% of patients. Thus, regular clinical and TIPS controls (Duplex sonography) are required. TIPS seems a good mid term option for prevention of re-bleeding, e.g. for bridging the waiting time until liver transplantation, whereas in the longterm, other options may be more cost-effective.⁴

Surgical shunts (in particular the calibrated H graft but also the distal splenorenal shunt according to Warren) have a place in secondary prophylaxis, especially in patients presenting with portal hypertensive bleeding as their main clinical problem, a well preserved liver function, stable (or no) liver disease and only a small likelihood of requiring liver transplantation within the next 5-10 years. In these highly selected patients, a surgical shunt may be the best long term solution to the problem.

Patients who survived an index bleed from varices and are Child Pugh B or C should be considered for liver transplantation.

In summary therefore, the following scheme is recommended for secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage:

1. selection of patients with an index bleed that was stabilized
2. eradication of esophageal varices by endoscopic band ligation (every 7-14 days, until varices are eradicated); longterm endoscopic control and banding of recurrent varices every 3-6 months

3. if endoscopic band ligation is not available or contraindicated, non-cardioselective beta-blockers (propranolol or nadolol) starting at low dose, if necessary increasing dose step by step until reaching a reduction of resting heart rate by 25%, but not lower than 55/min; in younger patients with less advanced cirrhosis (Child Pugh A) addition of isosorbide 5-mononitrate (starting with 2x20 mg per day and increasing to 2x40 mg per day) may be considered

4. if sclerotherapy or pharmacotherapy failed, consider TIPS, especially in candidates for liver transplantation; in selected cases (well preserved liver function, stable liver disease) a calibrated H graft or a distal splenorenal shunt according to Warren may be considered

5. Always consider liver transplantation if patient is Child-Pugh B or C.

GLOBAL ASPECTS

If endoscopy is not readily available, one has to resort to pharmacotherapy in any suspected variceal bleeding, i.e. in patients with hematemesis and signs of cirrhosis. Similarly, pharmacological therapy might be applied under such circumstances as primary prophylaxis in a cirrhotic with signs of portal hypertension (splenomegaly, thrombocytopenia) and/or impaired liver function and as secondary prophylaxis in a cirrhotic with a history of upper GI bleeding.

If pharmacotherapy is also not available and variceal bleeding is suspected, one must resort to general resuscitation measures and transport the patient as soon as possible to an institution where the necessary diagnostic/therapeutic means are available; balloon tamponade could be of great help in such a situation.

BIBLIOGRAPHY

1. BANARES R, ALBILLOS A, RINCON D, ET AL - *Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis*. Hepatology 2002, 35: 609-615.
2. BERNARD B, GRANGE JD, KHAC EN, ET AL - *Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage*. Hepatology 1994, 20: 34-38.
3. BERNARD B, LEBREC D, MATHURIN P, ET AL - *Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis*. Hepatology 1997, 25: 63-70.
4. BERNARD B, LEBREC D, MATHURIN P, ET AL - *Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis*. J Hepatol 1997, 26: 312-324.
5. CORLEY AC, CELLO JP, ADKINSON W, ET AL - *Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis*. Gastroenterology 2001, 120: 946-954.
6. DE FRANCHIS R - *Developing consensus in portal hypertension*. J Hepatol 1996, 25: 390-394 [Editorial].
7. DE FRANCHIS R - *Treatment of oesophageal varices: a meta-analysis*. Scand J Gastroenterol 1994, 29 (suppl 207): 29-33.
8. IMPERIALE TF, CHALASANI N - *A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding*. Hepatology 2001, 33: 802-807.
9. JALAN R, HAYES PC - *UK guidelines on the management of variceal hemorrhage in cirrhotic patients*. Gut 2000, 46: (suppl III) 1-15.

10. KLEBER G, SAUERBRUCH T, ANSARI H, PAUMGARTNER G - *Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study.* Gastroenterology 1991, 100: 1332-1337.
11. LAINE L, COOK D - *Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding - a meta-analysis.* Ann Intern Med 1995, 123: 280-287.
12. LEVACHER S, LETOUMELIN P, PATERON D, ET AL - *Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients.* Lancet 1995, 246: 865-868.
13. PAGLIARO L, D'AMICO G, THORKILD I, ET AL - *Prevention of first bleeding in cirrhosis - a meta-analysis of randomized trials on nonsurgical treatment.* Ann Intern Med 1991, 117: 59-70.
14. POYNARD T, CALES P, PASTA L, IDEO G, PASCAL J-P, PAGLIARO L, LEBREC D AND THE FRANACO-ITALIAN MULTICENTER STUDY GROUP - *Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices.* N Engl J Med, 1991, 324: 1532-1538.
15. RÖSSE M, DEIBERT P, HAAG K, et al - *Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portal-systemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding.* Lancet 1997, 349: 1043-1049.
16. SCHEPIS F, CAMMA C, NICEFORO D, ET AL - *Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?* Hepatology 2001, 33: 333-338.
17. SHARARA AI, ROCKY DC - *Gastroesophageal variceal hemorrhage.* N Engl J Med, 2001, 345: 669-681.
18. SPINA GP, HENDERSON JM, RIKKERS LF, ET AL - *Distal spleno-renal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding - a meta-analysis of 4 randomized clinical trials.* J Hepatol 1992, 16: 338-345.
19. THE NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR THE STUDY AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL VARICES. *Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices - A prospective multicenter trial.* N Engl J Med, 1988, 319: 983-989.
20. VILLANUEVA C, NINANA J, ORTIZ J ET AL - *Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding.* N Engl J Med 2001, 345: 647-655.



Inhibitorii enzimei de conversie versus antagoniștii receptorilor angiotensinei în farmacoterapie

L. Máthé

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II (BRA) reprezintă calea cea mai specifică de blocare a sistemului renină-angiotensină (SRA) prin blocarea terminală a cascadei SRA. BRA își asumă un rol important atât în tratamentul pacienților hipertensivi sau cu alte boli cardio-vasculare, cât și în nefropatiile diabetice sau non-diabetice. De la apariția pe piață a primului BRA, losartanul, sau efectuat numeroase studii, încheiate cu rezultate excelente, despre eficacitatea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II în hipertensiunea arterială, în insuficiența cardiacă și în nefropatiile diabetice. Referatul de față are ca scop compararea a două grupuri de medicamente asemănătoare, unul deja consacrat, inhibitorii de enzimă de conversie și unul mai recent apărut, BRA, în vizorul studiilor clinice.

Cuvinte cheie: antagoniștii receptorilor angiotensinei II, inhibitorii enzimelor de conversie, studiu comparativ

The angiotensin II receptor blockers (ARB) represent the most specific way in blocking the renin-angiotensin system (RAS) through blocking the terminal cascade of this. ARBs play an important role not only in the treatment of hypertension or other cardio-vascular diseases, but in diabetic- or non-diabetic nephropathies, too. Since the appearance of the first ARB drug- losartan- lots of studies have been performed, showing out the outstanding efficacy of ARB in hypertension, heart failure and diabetic nephropathies. The aim of this study is to compare the effects of two similar groups of drugs, one of the converting enzyme inhibitors- acknowledged already and of ARBs in the view of latest researches.

Ke words: angiotensin II receptor blockers, converting enzyme inhibitors, comparative study

În zilele noastre este în unanimitate acceptat, rolul sistemului renină- angiotensină- aldosteron (RAA) în patologia și progresia bolilor cardiovasculare, activitatea RAA putând fi considerată ca un factor de risc cardiovascular independent.

În descrierea acestui sistem primul pas a fost făcut de către Tigerstedt prin descoperirea reninei în 1898, iar istoria inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a pornit în 1977 prin introducerea captoprilului în terapie. Evidențele ulterioare au dovedit indicațiile precise a acestor medicamente de la hipertensiunea arterială la prevenția cardiovasculară, precum și în nefropatiile diabetice și nediabetice. Totodată este cunoscut faptul că inhibiția sistemului renină- angiotensină- aldosteron (SRAA) este incompletă, deoarece angiotensina II se formează și pe căi nemediate de ECA. Acest fapt și efectele secundare date de IEC au dus la descoperirea unui nou grup de medicamente, blocații de receptori ai angiotensinei (BRA).

După cunoștințele noastre de azi există 4 tipuri de receptori ai AT, însă în practica medicală se folosesc doar blocații receptorilor AT₁. Aceștia din urmă sunt răspunzători de efectele secundare nedorite ale angiotensinei II, iar activarea receptorilor AT₂ duce la vasodilație și inhibă mecanismele de proliferare și hipertrofie. Deoarece BRA acționează pe receptori, inhibarea efectelor angiotensinei II este independentă de căile de formare a angiotensinei. Totodată BRA nu antagonizează degradarea bradikininei, care este un vasodilatator și un posibil agent de protecție a endoteliului.

Astfel s-au formulat o sumedenie de așteptări de la acest grup de medicamente, cum ar fi o blocadă mai extinsă a SRAA, o mai bună complianță și tolerabilitate.¹²

În acest capitol încercăm să comparăm efectele și evidențele existente despre cele două grupuri de medicamente în ceea ce privește indicațiile cunoscute (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut - IMA, prevenție cardiovasculară și nefropatii).

a) În hipertensiunea arterială (HTA):

IEC sunt și astăzi una dintre cele mai folosite grupe de medicamente în tratamentul HTA. După indicațiile

WHO-ISH⁹ IEC fac parte din medicația de primă indicație atât în monoterapie, cât și în asociație. Se preferă în special la pacienții hipertensivi cu o patologie asociată ca: insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, diabetul zaharat, proteinuria, insuficiența renală. La terminarea studiului HOPE s-a concluzionat că inhibiția ECA este de primă alegere la orice pacient cu patologie vasculară.²⁷

La rândul lor BRA au o indicație mai restrânsă, dintre care cea mai acceptată este hipertensiunea arterială. Profilul efectelor secundare este bun, sunt bine tolerate și de către pacienții mai în vârstă și foarte multe dintre ele se administrează într-o singură doză zilnică. Nu provoacă tahicardie reflexă, iar efectul antihipertensiv nu depinde de sex și de vârstă. Deoarece nu inhibă degradarea bradikininei, nu produc tuse seacă. Trebuie însă menționat că unele efecte secundare cum ar fi hipotensiunea arterială, hiperkalemia, disfuncțiile renale și efectele posibile teratogene pot fi depistate și în cazul BRA. Interesant este faptul că efectul secundar cel mai temut al tratamentului cu IEC, angioedemul a fost descris și în cazul tratamentului cu BRA, în ciuda faptului că se consideră ca fiind provocat de creșterea nivelului de bradikinină.¹²

Studiul VALUE studiază efectul valsartanului comparativ cu amlodipină pe 14500 de pacienți având ca punct final morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.¹⁶

Studiul SCOPE cercetează efectul candesartanului față de placebo pe 4964 pacienți în vârstă (70-89 ani), studiind puncte finale cardiovasculare și funcțiile cognitive.⁷ Aceste studii sunt încă în curs de realizare.

Studiul LIFE, terminat recent, a evaluat pacienți cu hipertrofie ventriculară stângă documentată electrocardiografic. La acești pacienți losartanul a avut un efect antihipertensiv mai bun și a scăzut semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară față de atenolol. Punctul final comun urmărit (infarct miocardic+stroke+mortalitate) a scăzut cu 13%. Efectele cele mai exprimate s-au găsit la pacienții diabetici.¹

b) În insuficiența cardiacă:

IEC folosiți în terapia insuficienței cardiace scad semnificativ mortalitatea generală, durata spitalizării și frecvența apariției evenimentelor ischemice. Studiul SOLVD și CONSENSUS au demonstrat scăderea mortalității la pacienții cu fracție de ejeție (FE) scăzută (<35%). Aceste rezultate au fost certificate și de metaanaliza celor 32 de studii cu IEC, după care mortalitatea scade cu 23%, iar durata spitalizării cu 35%. Folosirea lor a dus și la îmbunătățirea stadiilor NYHA. Tot studiul SOLVD²⁶ a dovedit că IEC inhibă apariția insuficienței cardiace manifeste în cazul pacienților cu disfuncție sistolică asimptomatică. În cazul pacienților cu disfuncție sistolică și/sau insuficiență cardiacă apărute după IMA, 3 studii mari – AIRE³, SAVE²³ și TRACE¹⁴ – au demonstrat că tratamentul cu IEC a scăzut semnificativ mortalitatea totală cu 27%, 19% și respectiv 22%. Totodată a scăzut

recurența cazurilor de infarct miocardic și frecvența morților subite. În studiul AIRE diferența semnificativă s-a văzut deja după 30 de zile de tratament cu ramipril, comparativ cu placebo. Metaanaliza celor 3 studii mari ne indică scăderea semnificativă a mortalității generale cu 27%, durata spitalizării datorată decompensării cardiace cu 26%, frecvența reinfarctizării cu 20%. Rezultatele promițătoare s-au păstrat și după includerea rezultatelor SOLVD în metaanaliza mai înainte amintită. Studiul CONSENSUS și AIREX²⁴ au certificat că efectele benefice se mențin și pe termen lung (10 ani). În studiul AIREX mortalitatea generală a scăzut cu 36% la lotul tratat cu ramipril timp de 5 ani, față de grupul tratat cu placebo. Și această scădere este deja comparabilă cu scăderea mortalității dată de bypass-ul aorto-coronarian efectuat pentru stenoza coronariană pe vase principale.

În ciuda acestor date convingătoare, din 100 de pacienți cu insuficiență cardiacă numai 40 beneficiază de tratamentul cu IEC, iar dintre aceștia numai câțiva primesc doza adecvată, restul sunt subdozați, medicii nerespectând indicațiile internaționale bazate pe studii care ne certifică scăderea semnificativă a mortalității și morbidității numai în cazul folosirii dozelor țintă.¹²

Nu există studii terminate în totalitate pentru BRA la pacienți care suferă de insuficiență cardiacă postinfarct. 2 studii care sunt încă în curs de desfășurare, fiind posibil ca acestea să ne ajute în elucidarea unor probleme: VALIANT – 14500 de pacienți au fost randomizați în 3 grupe, primul primind captopril, al doilea valsartan iar al treilea valsartan + captopril, punctul final cercetat fiind mortalitatea generală; studiul OPTIMAAL⁶ a randomizat 5476 de pacienți în 2 grupe, unul cu losartan, iar celălalt tratat cu captopril, punctul primar cercetat fiind și aici mortalitatea generală.

În insuficiența cardiacă cronică mai multe studii au dovedit eficacitatea hemodinamică a BRA. Studiul ELITE I²¹ a fost făcut pe 722 de pacienți în vârstă, suferind de insuficiență cardiacă și tratați cu captopril respectiv losartan.

Punctul primar cercetat a fost creșterea creatininei serice, iar cel secundar spitalizarea dată de decompensarea cardiacă și mortalitatea în sine. În ceea ce privește punctul primar nu s-au decelat modificări, iar în al doilea, grupul tratat cu losartan a prezentat o scădere semnificativă (de 32%) a mortalității, în special în cazul morții subite. Datorită numărului mic de pacienți folosiți și prin proiectarea neconcludentă a studiului, nu s-a putut specifica care este medicamentul mai eficient în tratamentul insuficienței cardiace.

Studiul RESOLVD¹⁷ cu candesartan versus enalapril n-a susținut rezultatele studiului ELITE I, deoarece și în grupul cu candesartan în monoterapie și în grupul cu asociere enalapril+candesartan s-a găsit o creștere a mortalității. Datorită numărului mic de pacienți, nici acest studiu n-a dat un răspuns concret și definitiv referitor la tratamentul insuficienței cardiace.

Studiul ELITE II²⁰ este un studiu mare, prospectiv și proiectat în așa fel ca să corespundă și statistic; cele 2

loturi de pacienți au fost tratate cu 50 mg de losartan și 3x50 mg de captopril. Studiul n-a reușit să dovedească o diferență semnificativă între cele 2 loturi nici în ceea ce privește punctele primare și nici în ceea ce privește punctele secundare studiate ca: mortalitate generală, moarte subită și stop cardiac resuscitat. O mențiune ar fi aceea că în grupul tratat cu losartan și beta blocanți (22%) punctele studiate au dat rezultate mai slabe decât în grupul cu captopril. Tolerabilitatea losartanului a fost mai bună. Din acest studiu s-a putut concluziona în favoarea unuia sau altuia dintre grupurile de medicamente studiate. Nu s-a putut da un răspuns la întrebarea dacă losartanul este echivalentul captoprilului sau are acțiune mai slabă sau cel puțin este mai eficient față de placebo în acest grup de pacienți datorită modului de elaborare și proiectare a studiului.¹²

Deoarece inhibiția nu înseamnă blocadă completă a SRAA, combinația IEC și BRA are o tentă teoretică. Ceea ce pare promițător este faptul că se produce o blocadă optimă a SRAA și totuși bradikinina nu se degradează putând să-și producă efectele benefice în paralel.

În studiul Val-HeFT³ ipoteza de bază de la care s-a pornit era că valsartanul adăugat la terapia deja existentă cu IEC și beta blocanți va ameliora punctele finale studiate. Studiul, desigur, nu a fost controlat placebo. Grupul de control a primit captopril, iar grupul de studiu captopril + 2x160 mg valsartan. În ceea ce privește mortalitatea generală nu s-au găsit diferențe semnificative, dar la grupul cu tratament asociat IEC și BRA, mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară au scăzut semnificativ (cu 13%). Cel mai semnificativ a scăzut durata spitalizării și spitalizarea în sine (cu 27%). S-a observat că la grupul de pacienți tratați cu IEC + β -blocați + valsartan punctele finale studiate au fost mai slabe cu 15%. De aici s-a tras concluzia că blocada triplă de SRAA n-ar fi mai bună decât asociația dublă de IEC și β -blocați, putând avea chiar efect nefavorabil.

Date mai convingătoare reies în special din programul CHARM, a căror rezultate finale au fost publicate în octombrie 2003²⁵ și care studiază importanța BRA în insuficiența cardiacă. Pacienții cu FE<40% au fost randomizați în 2 grupe: cei care primesc IEC și cei care primesc candesartan și IEC. Lotul al doilea, tot cu FE<40%, compară candesartanul cu placebo, la pacienți intoleranți la IEC; iar al treilea lot înțește pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică, cu FE>40% și îi tratează cu candesartan vs. placebo. Autorii conclud că rezultatul cel mai important al studiului este prelungirea vieții la pacienți cu insuficiență cardiacă cu FE<40%. Totodată primim date în plus și în cazul asocierii triple BRA + IEC + β -blocați, deoarece 55% din pacienți a primit și beta blocați.

În opoziție cu studiul ValHeFT, trialul Charm n-a găsit modificări referitoare la rata de mortalitate între terapia combinată triplă (IEC, BRA și β -blocați), respectiv pacienții cu insuficiența cardiacă netratați cu β -blocați. Această discrepanță pare că rezultă din medicamentele BRA diferite (candesartan, respectiv valsartan) sau din dozele diferite folosite.

Guideline-urile americane și europene referitoare la tratamentul insuficienței cardiace apărute în 2001 punctează:

Clasa I:

-Se administrează IEC la fiecare pacient, cu excepția contraindicațiilor (evidență de tip A)

-Beta blocanți pentru toți pacienții aflați în stare stabilă dacă nu există contraindicații (evidențe de tip A)

Clasa IIa:

-BRA se adaugă tratamentului cu digitală, diuretice și beta blocanți, care pot beneficia de tratament cu IEC datorită tusei sau angioedemului (evidențe de tip A)

Clasa IIb:

-Asocierea tratamentului cu IEC cu BRA (evidențe de tip B)

Clasa III:

-Introducerea BRA la pacienți care n-au beneficiat încă de terapie cu IEC sau la cei care nu au contraindicații față de IEC (evidențe de tip B)

-Asocierea tratamentului cu BRA la pacienți tratați cu IEC înainte de asocierea beta blocanților.

În concluzie, putem spune că tratamentul de bază al insuficienței cardiace este în continuare IEC. În cazul intoleranței cu IEC intră în discuție tratamentul cu BRA. Nu se recomandă administrarea de rutină a medicației BRA la pacienți tratați cu beta blocanți și IEC.^{12,7}

c) În infarctul miocardic (IM):

Tratamentul cu IEC este tratament de bază atât în stadiul acut a IM, cât și în stadiul postinfarct. Mai multe studii (ISIS IV; GISSI III) au demonstrat despre IEC administrați per oral că îmbunătățesc datele privind supraviețuirea postinfarct. Metaanaliza făcută pe 100000 de pacienți ne arată că IEC administrați în faza acută a bolii scad mortalitatea la 30 zile cu 7%. Acest efect benefic apare în special la pacienți cu IM anterior, tahicardici, diabet zaharat asociat și stadiu Killip înaintat. După o analiză statistică riguroasă s-a dovedit că efectul protectiv apare deja în prima zi, iar protecția totală va deveni evidentă peste o săptămână. Mesajul cel mai important al acestui fapt este, că tratamentul precoce instituit cu IEC atunci are efectul cel mai convingător, când miocardul este cel mai vulnerabil. Studiul HEART certifică justetea și siguranța IEC instituiți deja în primele 24 de ore și titrați rapid spre dozele de țință. Întrebarea este dacă toți pacienții cu IM trebuie să primească IEC și cât timp?¹²

Recomandările AHA/ACC din 1999 enunță:

Recomandări clasa I:

- în orice suspiciune de infarct miocardic la care pe electrocardiogramă, în cel puțin 2 derivații interdependente, se trasează supradenivelare ST sau în insuficiență cardiacă manifestă, dacă nu se asociază hipotensiune sau nu sunt contraindicații față de IEC

- pacienți cu infarct miocardic cu FE < 40 %

- apariția disfuncției sistolice pe fond de infarct miocardic sau în timpul reconvalescenței

Clasa IIa:

- orice pacient cu infarct miocardic suspionat sau

confirmat în 24 de ore, dacă nu prezintă hipotensiune sau contraindicație de IEC

-pacienți cu FE=40–50% asimptomatici postinfarct
Clasa IIb:

- pacienți cu infarct miocardic recent cu funcție sistolică de ventricul stâng normală sau ușor scăzută

Referitor la BRA nu stau la dispoziție date despre tratamentul pacienților suferind de IMA.^{2,12}

d) În prevenția cardiovasculară:

Studiul HOPE²⁷ a dovedit efectul IEC în prevenția cardiovasculară.

La pacienții cu risc cardiovascular crescut, funcție sistolică a ventriculului stâng păstrată, nesuferind de insuficiență cardiacă, tratați cu ramipril a scăzut mortalitatea generală cu 25%, infarct miocardic cu 16%, iar frecvența stroke-ului cu 31%. Scăderea riscului a fost comparabilă cu cea obținută prin metode preventive deja acceptate (aspirină, statine, beta blocanți la pacienți postinfarct).

Semnificativ a scăzut frecvența revascularizării (CABG, PTCA, operații carotidiene și pe vase periferice), a insuficienței cardiace, a morții subite și frecvența diabetului zaharat nou diagnosticat. Studiul MICRO-HOPE²⁷ a dovedit că tratamentul cu ramipril la pacienții diabetici n-a scăzut numai riscurile cardiovasculare, ci și nefropatia manifestă și frecvența complicațiilor diabetice.

Studiul SECURE¹⁵ a furnizat date despre scăderea semnificativă a diametrului intimei și mediei la nivelul carotidelor sub tratament cu IEC, adică progresia aterosclerozei se poate inhiba prin acest tip de tratament. Aceste rezultate nu pot fi acceptate doar prin prisma efectelor de scădere tensională; probabil aceste medicamente au un efect vasoprotector accentuat.

Efectele asemănătoare ale BRA vor fi elucidate de studiul ONTARGET²⁴ care studiază efectele telmisartanului pe 24000 de pacienți. Pacienții au fost randomizați în 3 grupe, primul grup primind ramipril, al doilea telmisartan, iar a treilea telmisartan și ramipril.

În studiul TRANSCEND sunt evaluate efectele telmisartanului pe 4000 de pacienți intoleranți la tratamentul cu IEC din punct de vedere a prevenției cardiovasculare față de placebo.

e) În nefropatii:

Actualmente, pare logic deja tratamentul pacienților suferind de nefropatii, indiferent de etiologie (diabetică sau nu) cu IEC.

În nefropatii diabetice mai multe studii (MARVAL; RENAAL; PRIME; IDNT; IRMA-2)^{10,11,22} au dovedit eficiența tratamentului cu BRA față de amlodipină și placebo, scăzând microalbuminuria și apariția nefropatiei manifeste, nelegat de efectul hipotensiv.

Studiul IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) compară efectul irbesartanului cu amlodipină într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, la pacienți hipertensivi, diabetici și nefropatie diabetică. "End-point"-urile primare urmărite au fost dublarea creatininei serice, apariția stadiului final a bolii renale și decesul.

Irbesartanul a redus semnificativ incidența apariției "end-point"-urilor primare și a produs și o scădere semnificativă a proteinuriei. Aceste beneficii au fost produse de scăderi minime tensionale.¹⁰

Studiul IRMA are ca obiectiv evaluarea efectului renoprotectiv a irbesartanului în diferite doze (150 mg, respectiv 300 mg într-o singură doză) la pacienți hipertensivi și diabetici, cu microalbuminurie. S-a demonstrat faptul că irbesartanul reduce semnificativ rata de progresie a microalbuminuriei spre nefropatie diabetică; renoprotecția este independentă de scăderea tensiunii arteriale.¹¹

Studiul RENAAL a demonstrat faptul că losartanul, ca agent antihipertensiv convențional, conferă o protecție renală semnificativă la pacienți cu diabet zaharat tip II și nefropatie diabetică. "End-point"-urile primare (dublarea creatininei serice, boală renală în stadiu final sau deces de orice cauză) au fost întârziate semnificativ de losartan. Blocantul de receptor de angiotensină II a redus proteinuria și rata declinului funcției renale, ambele semnificativ. Totodată a fost redusă și incidența primei spitalizări pentru boală cardiacă. Trebuie menționat că aceste beneficii s-au obținut cu scăderi minime, ne semnificative ale tensiunii arteriale.²²

Nu există încă studii comparative directe în acest sens, iar în viitor va fi interesant de văzut dacă asociația BRA și IEC va da o protecție renală mai eficientă, cum ar fi logic; și acest lucru necesită însă cercetări ulterioare.¹²

f) În concluzie:

Ambele grupuri de medicamente acționează pe SRAA. Se aduc următoarele argumente pentru folosirea BRA:

1. Efectele nedorite cauzate de activarea SRA în HTA și IC sunt mediate de receptorii AT₁, care sunt stimulați de angiotensina II. Acești receptori sunt blocați specific de BRA, care este un mecanism potențial mai efektiv și mai sigur decât blocarea SRA prin IEC, care scade numai efectele angiotensinei II (mai ales dacă se ia în calcul și calea producerii angiotensinei II non-ECA). De exemplu, apoptoza miocardiocitelor, un efect nedorit al angiotensinei II, este mediat în exclusivitate de receptorii AT₁.¹⁹

2. Receptorii AT₂ nu sunt blocați, astfel pot reacționa în mod vehement la nivelul de angiotensină II crescut prin blocarea receptorilor AT₁. Activarea receptorilor AT₂ duce printr-un mecanism încă necunoscut la producerea bradikininei vasodilatatoare.⁷ Din acest motiv efectul stimulant al angiotensinei prin receptorii AT₂ este considerat cardioprotectiv. Acest concept însă, momentan, este plin de contradicții.

3. Căile non-ECA pot avea un rol important în producerea angiotensinei II, în special în țesutul vascular.¹⁹

4. Angiotensina II poate fi un factor patogen etiologic în bolile vasculare. Numărul receptorilor vasculari AT₁ pot fi scăzuți prin "downregulation" de către insulină¹⁸ sau LDL și astfel crește sensibilitatea

față de angiotensina II circulantă sau produsă local. Din acest unghi de vedere este foarte favorabilă blocarea specifică și perfectă a receptorilor vasculari AT_1 , care poate da un răspuns la întrebarea de ce losartanul crește fluxul sanguin renal față de enalapril.¹⁹

5. Aceste efecte benefice potențiale sunt aproape lipsite de efecte secundare, în special incidența tusei și a angioedemului fiind foarte scăzute. De aceea tolerabilitatea BRA este mult superioară față de IEC și de alte grupe de antihipertensive. Contraindicațiile IEC, ca sarcina și stenoza bilaterală de arteră renală sunt valabile și pentru clasa BRA.

6. În IC, pentru o mai bună blocare neurohormonală (scade și nivelul aldosteronului circulant) și pentru un control hemodinamic mai bun BRA se pot asocia cu IEC. Acest lucru reiese și din studiul Val-HeFT. În cazul HTA asocierea celor două grupe ajută la scăderea tensiunii arteriale, semnificativ mai pronunțată decât pentru enalaprilul administrat singur, în doză dublă și este mai eficientă și în privința nivelului crescut de renină plasmatică.¹⁹

În concluzie, trebuie amintit faptul că eroarea principală provine din numărul scăzut al studiilor de mortalitate cu BRA față de IEC. Această lipsă a fost parțial rezolvată de trialul ELITE II, comentat mai înainte. Nu există nici studii referitoare la profilaxia cardiovasculară, ca de exemplu studiul HOPE pentru IEC.^{7,19}

Probabil este incorectă presupunerea beneficiului lor în insuficiența cardiacă, unde tratamentul îndelungat cu IEC duce la creșterea nivelului aldosteronului, iar BRA, prin blocada specifică a receptorilor AT_1 , inhibă mai eficient această creștere decât IEC. Această presupunere n-a fost încununată de studiul RESOLVD, unde numai asocierea BRA/IEC a dus la scăderea nivelului aldosteronului.¹⁹

Teoretic, BRA ar putea avea încă două dezavantaje față de IEC. În primul rând, bradikina este produsă într-o cantitate mai mică, dar n-avem încă studii comparative care să justifice acest lucru. Faptul că antagoniștii receptorilor AT_1 nu produc tuse, nu înseamnă neapărat că produc bradikinină protectoare într-o concentrație mai mică prin receptorii AT_1 . Receptorii AT_1 chiar ar putea lipsi din bronhiile persoanelor adulte. Pe de altă parte IEC influențează mai favorabil factorii de coagulare, care sunt mediați de receptorii AT_1 , care de altfel s-a observat și în studiul HOPE. Acest efect favorabil al IEC ar da răspuns la beneficiul vascular ai acestor medicamente. Angiotensina I și II se descompune în fragmente mai mici care stimulează receptorii AT_1 și producția inhibitorului de activator al plasminogenului (PAI-1). Aceste efecte nu sunt inhibate nici de antagoniștii receptorilor AT_1 și nici de AT_2 .¹⁹ La pacienți hipertensivi, obezi, perindoprilul a scăzut nivelul de fibrinogen plasmatic și rezistența la insulină, iar losartanul nu.⁸ Cunoștințele despre receptorii AT_1 sunt încă contradictorii și incomplete, iar datele despre pacienții hipertensivi sugerează faptul că blocada receptorilor AT_1 produce efecte similare asupra sistemului de coagulare ca și IEC.¹⁹

În încheiere putem spune că în momentul de față tratamentul cu BRA apare în cele mai multe recomandări internaționale ca o alternativă a tratamentului IEC, dacă pacientul prezintă intoleranță IEC sau acest grup de medicamente este contraindicat. La aceste întrebări studiile în curs ar putea da un rezultat.¹²

BIBLIOGRAFIE:

1. *** - Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol, *Lancet*, 2002, 359:995-1010
2. *** - Guidelines for the management of hypertension, *J Hypertens*, 1999, 17:151-183
3. AIRE study - The effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with evidence of clinical heart failure, *Lancet*, 1993, 342:821-828
4. AIREX study, HALL AAS et al - Follow-up study of patients randomly allocated of ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction, *Lancet*, 1997, 349:1493-1497
5. COHN JN, TOGNONI G - A randomised trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure (ValHeFT study), *N Engl J Med*, 2001, 345:1667-1675
6. DICKSTEIN K, KJEKSHUS J - comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction (OPTIMAAL), *Am J Cardiol*, 1999, 83:477-481
7. EPSTEIN M, BRUNNER HR - Angiotensin II Receptor Antagonists, Hanley&Belfus, INC, Philadelphia, 2001
8. FOGARI R, ZOPPI A, LAZZARI P et al - ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32:616-620
9. GROBECKER H - Angiotensin-II-RezeptorAntagonisten. *Pharmakologie und therapeutische Anwendung*, WVG, Stuttgart, 1999
10. IDNT study - www.hypertensiononline.org
11. IRMA study - www.hypertensiononline.org
12. KANCZ S - ACE-gátlás vs angiotenzin-receptor blokáda, *Kardiológia*, 2002, 1-2:79-86
13. KERINS DM, HAO Q, VAUGHAN DE - Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV, *J Clin Invest*, 1995, 96:2515-2520
14. KOBER L et al - TRACE Study Group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *N Engl J Med*, 1992, 333:1670-1676
15. LONN E, YUSUF S - Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis (SECURE study), *Circulation*, 2001, 103:919-925
16. MANN J, JULIUS S - The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension, *Rationale and design*, *Blood Pressure*, 1998, 7:176-183
17. MCKELVIE RS, YUSUF S, PERICAK D et al - Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure (RESOLVD study), *Circulation*, 1999, 100:1056-1064
18. MIYATA N, PARK F, LI XF et al - Distribution of angiotensin AT_1 and AT_2 receptor subtypes in the rat kidney, *Am J Physiol*, 1999, 277: F437-446
19. OPIC LH, YUSUF S, POOLE-WILSON PA et al - Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, angiotenzin-II receptor blokkolók és az aldosteron gátlás, in: Opic LH: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában, 2003, B+V Kiadó, 161-225

20. PITT B, POOLE-WILSON P, SEGAL R et al - *Effects of losartan vs captopril on mortality in patients symptomatic heart failure (ELITE II study)*, J Card Fail, 1999, 5:146-154
21. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA et al - *Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE study)*, Lancet, 1997, 349:747-752
22. RENAAL study - www.hypertensiononline.org
23. SAVE study - PFEFFER MA, BRAUNWALD E et al - *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Enlargement Trial*, N Engl J Med, 1992, 327:669-677
24. SLEIGHT P - *The renin-angiotensin system: a review of trials with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocking agents (ONTARGET study)*, Eur Heart J Suppl, 2002, 4:A53-57
25. SWEDBERG K, PFEFFER M, GRANGER C et al - *Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)*, J Card Fail, 1999, 5:276-282
26. The SOLVD Investigators: *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejections fractions*, N Engl J Med, 1992, 327:685-691
27. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J et al - *Effects of an angiotensin-converting receptor inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high risk patients (HOPE study)*, N Engl J Med, 2000, 342:145-153



Stresul - variabilă a calității vieții coronarianului

Rodica-Maria Onofrei

Tulburările coronariene sunt o boală a societății moderne. Concomitent cu revoluția industrială, modernizarea vieții și creșterea mobilității sociale, a crescut și stresul general. Ideea căm ce ar reprezenta stresul în fapt este una evazivă. La general vorbind, stresul este definit ca o relație între individ și spațiul înconjurător acestuia. în funcție de gradul relațional individ - ambient și de resursele persoanei capabile să negocieze cu o situație dificilă, aceasta va fi sau nu stresantă. Dacă individul își dă seama că resursele sale sunt insuficiente pentru a face față unui mediu de stres, atunci rezultatul poate fi o mare referință de stres. Tipul comportamental pentru specific numit "tip de sindrom comportamental" a fost identificat ca un factor de risc pentru bolile coronariene ale inimii. Adaptând metodele de a învinge stresul coraborate cu antrenamentul fizic s-a observat cert o creștere a calității vieții bolnavului coronarian și poate mai mult decât aceasta apariția unei receptivități crescute a bolnavului la toate măsurile de profilaxie secundară ceea ce aduce șansa diminuării aterosclerozei.

Cuvinte cheie: stresul, tip de sindrom comportamental, antrenamentul fizic, calitatea vietii

Coronary disorders of the heart are diseases of modern society. Concomitantly with the industrial revolution, with the modernization of life and the increase of social mobility, general stress has been growing. The very notation of stress is an evasive one. The idea about stress is an evasive one and is defined as a relationship between the individual and the environment. Depending on the individual environment relational degree and on the individual's resources of capability to handle with a difficult situation, the individual will find himself under pressure or not. If an individual perceives his own resources as being unable to face a stressful environment, then the result can be a great reference of stress. The type of paternal behavior, specially called "type of behavioral syndrome", has been identified as a risk factor in the coronary diseases of the heart. From the joint methods to overcome stress, corroborated with the physical training, an improvement in the quality of the coronary patient's life has been evidently noted, and even more so, the occurrence of an increased perceptiveness of the patient to every measure of secondary prophylaxis, which certainly represent an opportunity for the diminution of atherosclerosis.

Key words: stress, type of behavioral syndrome, physical training, quality life

Tulburările coronariene sunt încadrate actualmente în categoria maladiilor societății moderne. Determinismul lor este multifactorial.⁶

Odată cu revoluția industrială și modernizarea vieții stresul general a crescut proporțional cu creșterea mobilității sociale, cu agravarea anxietății cronice.

Este cunoscut faptul că incidența tulburărilor coronariene în țările industrializate este mai mare comparativ cu cea din țările mai puțin dezvoltate. Indivizi care se mută frecvent au un nivel de incidență a boli coronariene mai ridicat decât oameni care muncesc și sunt stabili din punct de vedere geografic dar sunt mobili pe plan social au o rată de manifestare a maladiilor coronariene mai mari decât cei care sunt mai puțin mobili social.

Rolul stresului în cauzarea maladiilor cardiace rămâne totuși o problemă controversată. Implicarea lui în recuperarea bolnavului cardiovascular alături de efectul devastator al abuzului de medicamente face subiectul unor ample studii asupra calității vieți coronarianului.^{3,10} Actualmente, atenția serviciilor de îngrijire primară este concentrată în a considera persoana precum un tot unitar și nu un puzzle de procese biochimice ce trebuiesc rezolvate. Pacientul este abordat terapeutic dintr-o perspectivă biopsihosocială.¹³ Acest nou curent propune un parteneriat între medic și pacient, în scopul remodelării temei suferinței psihice, sub formă de povestire. Contribuția medicului nu trebuie să fie aceea de a combate adevărul povestirii pacientului ci de a oferi acestuia o versiune acceptabilă asupra propriei afecțiuni.^{7,8,9} În acest context cei mai mulți experți sunt de acord că atâta timp cât stresul nu cauzează boli de inimă poate contribui la creșterea riscului global cardiovascular.^{13,14}

Definirea stresului. Definirea calității vieții.

Stresul este definit precum un răspuns adaptiv al organismului la un eveniment ce pare a fi deranjant emoțional.²

Tabelul I. Factori de risc.⁶

STILUL DE VIAȚĂ
·Alimentația bogată în grăsimi saturate, calorii
·Fumatul
·Excesul de alcool
·Sedentarismul
CARACTERISTICI BIOCHIMICE ȘI FIZIOLOGICE (modificabile)
·Hipertensiunea arterială
Factori lipidici:
- hipercolesterolemia
-hipertrigliceridemia
·Hiperglicemia
·Obezitatea
·Factori trombogeni
·Factori de stres
CARACTERISTICI PERSONALE (nemodificabile)
·Vârsta
·Sexul
·Istoria familială de boala coronariene

Tabelul II. Calitatea vieții coronarianului

PROFILUL PSIHOLÓGIC
·Simptome specifice
·Funcțiile fizice și somnul
·Funcțiile psihice
·Funcțiile cognitive
·Funcțiile sociale - productivitatea
- intimitatea
·Modul în care își percepe starea de sănătate
·Evenimentele vieții

Comparativ, dacă în cursul ontogenezei a avut o conotație benefică pentru omul zilelor noastre, stresul reprezintă animalul sălbatic care nelegat și lăsat să umble liber în viețile noastre ne poate distruge sănătatea. Efectul său devastator crește aditiv în prezența altor factori de risc.^{13,14}

Rolul lui în cauzarea bolilor cardiovasculare rămâne încă o problemă controversată. Legătura dintre stres și creșterea tensiunii arteriale a fost subiectul unor largi studii clinice.

Adaptarea permanentă a metodelor de control a stresului pare să reducă și riscul repetării atacurilor cardiace.

Un comportament patern specific numit "tip de sindrom comportamental" a fost identificat ca și un posibil factor de risc generator al maladiilor cardiovasculare.

Controlul asupra stresului, alături de antrenamentul fizical, pare să crească calitatea vieții coronarianului.

Calitatea vieții este definită de diverși autori, asimilând-o cu statusul emoțional pentru unii sau cu condiția fizică, bunăstarea psihică pentru alții.

În sens filozofic putem include în calitatea vieții: satisfacția de a trăi, standardul de viață dar pe noi ne interesează tot ce e legat de starea de sănătate și aceasta se măsoară diferit de la un studiu la altul în funcție de scopul examinării: de rutină, de bilanț sau pentru încadrarea în muncă.²

Cele mai multe definiții includ numeroase domenii precum funcția fizică, statusul emoțional, interrelații sociale sau senzații. În alte definiții sunt adăugate productivitatea, adică abilitatea individului de a fi de folos societății și intimitatea cu alte cuvinte capacitatea de a te implica în relații intime cu alți indivizi.

Aceste ultime două caracteristici ale calității vieții au fost evaluate pe baza unor chestionare standardizate, concepute să cuprindă cât mai mulți parametri: vârstă, educație, nivel ocupațional, comportament la volan.⁵

În concluzie, avem de a face cu un concept pluridimensional, iar descrierea calității vieții ar trebui să ia în considerare o multitudine de factori diferiți.

Descrierea instrumentelor de măsură. Interpretare

Testul de stres s-a dovedit a fi remarcabil de sigur. Ca nivel de risc este asemănat unei plimbări puțin accelerate. Sunt utilizate în diagnosticarea bolilor arteriale coronariene. Pacientul este atașat unui electrocardiograf, iar un aparat pentru determinarea tensiunii arteriale este atașat pe unul din brațe. Uneori se poate folosi și un senzor atașat pe index pentru măsurarea debitului de oxigen din sânge.

După determinarea electrocardiogramei pacientul începe cu ciclul de exerciții lente sau pedalatul pe bicicletă ergonomică.

Exercițiile sunt gradate astfel încât la fiecare trei minute gradul de dificultate crește. După fiecare stagiul de exerciții se determină: puls, tensiune arterială, electrocardiogramă și se înregistrează simptomele subiective apărute.

Testul de stres "maxim" constă în efectuarea exercițiilor până la apariția simptomelor subiective: precordialgii, cefalee, vertij sau apariția de modificări pe monitorul electrocardiografului.

Testul de stres, "maxim" este utilizat numai în scopul diagnosticării prezenței sau absenței unei maladii arteriale coronariene.

Testul de stres submaxim se utilizează la pacientul cu antecedente coronariene. După testare pacientul rămâne monitorizat până la dispariția simptomelor și normalizarea pulsului, tensiunii, aspectului electrocardiogramei.^{13,14}

Faptul că exercițiile fizice măresc nivelul adrenalinei, testele de stres mai pot fi folosite la diagnosticarea câtorva aritmii cardiace care tind să apară atunci când crește nivelul secreției de adrenalină. Aceste teste sunt utile în măsurarea "capacității de funcționare" a pacientului coronarian și la monitorizarea progresului recuperator a acestuia.

Dacă toleranța la un nivel anumit de exerciții scade posibil maladia cardiacă a progresat iar terapia pacientului trebuie regândită.¹⁵

Chestionarele utilizate în evaluarea calității vieții sunt standardizate și astfel concepute încât să atingă următorii parametri: date demografice, vârstă, educație, nivel ocupațional, întoarcere la muncă, activitatea sexuală, etc. Ele pot fi completate cu noi date cu ocazia preselectiei pacienților.¹²

Fiecare chestionar însă reflectă modul personal de a privi starea de sănătate a fiecăruia dintre noi. El

Tabelul III. Model de chestionar standardizat.²

Pacient (identitate) control

1.Starea dumneavoastră de sănătate este:

- excelentă
- foarte bună
- bună
- satisfăcătoare
- nesatisfăcătoare

2.Comparativ cu anul precedent, cum apreciați starea de sănătate actualmente?

- mult mai bună
- ceva mai bună
- la fel
- mai rea
- mult mai rea

3.Starea dumneavoastră de sănătate este limitată de activitățile curente zilnice și în ce măsură?

	DA mă limitează mult	DA mă limitează puțin	NU
a. alergare ridicat obiecte grele	•	•	•
b. activități moderate: utilizarea aspiratorului, a măturii	•	•	•
c. a căra cumpărături	•	•	•
d. a urca scările, etajul 1	•	•	•
e. a urca un etaj	•	•	•
f. a merge mai mult de 1 milă	•	•	•
g. a se plimba în jurul casei	•	•	•
h. a se îmbrăca	•	•	•

4. În ultimele 4 săptămâni ați redus programul zilnic datorită sănătății fizice?

	DA	NU
a. redus program serviciu	•	•
b. realizări sub așteptări	•	•
c. limitarea unor activități	•	•
d. dificultăți la suprasolicitări	•	•

5. În ultimele 4 săptămâni ați redus programul zilnic de activitate datorită problemelor psihice (anxietate, depresie)

	DA	NU
a. redus program serviciu	•	•
b. realizări sub așteptări	•	•
c. limitarea unor activități	•	•
d. dificultăți la suprasolicitări	•	•
e. realizări sub așteptări	•	•
f. redus atenția	•	•

6. Cum au fost modificate interrelațiile familiale, sociale?

- deloc
- ușor
- moderat
- în mare măsură

7.Cum apreciați durerea precordială în ultimele 4 săptămâni?

- absentă
- ușoară
- moderată
- intensă

8.Cum a influențat durerea resimțită, desfășurarea activității (inclusiv casnice)?

- deloc
- ușor
- moderat
- mult

9.Cum v-ați simțit și ați perceput lumea exterioară în ultimele patru săptămâni?

	I	II	III	IV	V	VI
a) v-ați simțit uitat	•	•	•	•	•	•
b) ați fost nervos	•	•	•	•	•	•
c) v-ați adâncit în depresie	•	•	•	•	•	•
d) ați fost calm	•	•	•	•	•	•
e) ați fost trist	•	•	•	•	•	•
f) ați fost epuizat	•	•	•	•	•	•
g) v-ați simțit obosit	•	•	•	•	•	•

10.În ce măsură în ultimele patru săptămâni v-au fost afectate activitățile sociale (vizite la rude,...) de sănătatea fizică sau problemele psihice?

- tot timpul
- în cea mai mare parte a timpului
- o parte din timp
- puțin
- deloc

11.Cât de adevărat, fals este fiecare enunț?

	Adevărat	Fals	În parte adevărat	Nu știu
a) par a mă îmbolnăvi mai ușor decât alți oameni	•	•	•	•
b) sunt la fel de sănătos	•	•	•	•
c) mă aștept să mă însănătoșesc	•	•	•	•
d) sănătatea mea este excelentă	•	•	•	•

reprezintă o evidență obiectivă a felului în care vă simțiți și vă desfășurați activitatea zilnică. Se alege varianta de răspuns cea mai apropiată de realitate.⁵

CONCLUZII

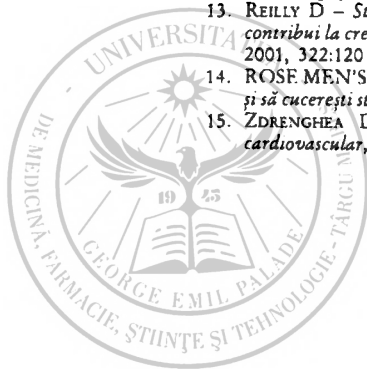
Conceptul de calitate a vieții este pluridimensional, descrierea acesteia ar trebui să ia în considerare o varietate de factori. Corelarea studiului acestora cu răspunsul la testul de stres al pacientului ne conturează profilul lui psihologic și modul lui de reactivitate, complianța la un program de recuperare cardiovasculară.

Stabilirea pragului de efort și a condițiilor psiho-emoționale care produc evenimente coronariene permit adaptarea activității în mod corespunzător.

Exercițiile fizice regulate, după evaluări corespunzătoare prin teste de stres de efort produc modificări pozitive semnificative sub raport psihologic, metabolic și al capacității de efort. La o persoană antrenată ritmul cardiac de bază și la efort este mai mic iar consumul miocardic de oxigen scade corespunzător, de asemenea și pragul de apariție a evenimentelor coronariene.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLISON T, BARDSLEY WT, BEHRENBEC T - *Cardiovascular stress testing: a description of the various types of stress tests and indications for their use*, Mayo Clinic Procedures, 1996: 43-52.
2. BERNDT LUDERTZ G, JUNG W - *Calitatea vieții în fibrilația atrială*, J Int Cardiol Electrophys, 2000, 4: 201-209
3. BRAUNWALD E - *Heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine*, WB Saunders Comp., 1992
4. FROELICHER VF, QUAGLIETTI S - *Handbook of exercise testing*, Little, Brown and Co, Boston 1996
5. GHERASIM L. - *Angina pectorală*, Medicină internă, vol II, Ed. Medicală, 1998, București, pag.573-606
6. HANCU N, CAPILNEANU R - *Factori de risc cardiovasculari*, Ed. DiabMan, Cluj-Napoca, 1995;
7. LAUNER J - *Afecțiunile psihice în medicina generală; o abordare narativă*, BMJ, 1999, 318:117-119;
8. LUBAN PLOZZA B, POLDINGER W, KROGER F - *Boli psihosomatice în practica medicală*, Ed Medicală SA, 2000;
9. LUBAN PLOZZA B, POLDINGER W, KROGER - *Conviețuirea cu stresul - strategii de înfrângere a anxietății*, Ed. Medicală SA, 2000
10. MACKIE C - *Stresul și tulburările coronariene ale inimii*; Medical Informatics - Dalhousie University, 1995;
11. McNEER JF, MARGOLIS JR, LEE KL - *The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease*, Circulation, 1978: 64-70
12. MORTON CO - *A new approach for dealing with stress that can change your life*, Breakthru Publishing, 1991
13. REILLY D - *Studiul direct al vindecării oamenilor poate contribui la crearea unui focar unificator în medicină*, BMJ, 2001, 322:120
14. ROSE MEN'S HEALTH - RESOURCE - *Cum să învingi și să cucerești stresul*, Rose Medical Center 1993;
15. ZDRENGHEA D, BRANEA I - *Recuperarea bolnavului cardiovascular*, Ed. Clusium, 1995;



Date recente de embriologie și histo-fiziologie a celulelor C tiroidiene

Camer Salim¹, M. Turcu², G. Simu²

Celulele C sunt celule neuroendocrine tiroidiene, descrise pentru prima dată de Pearce. De la descoperirea lor și până azi s-au făcut progrese considerabile privitor la originea, morfologia și funcția lor. Articolul de față are drept scop sintetizarea datelor celor mai recente referitor la aceste probleme. Cunoașterea acestor elemente este indispensabilă înțelegerii patologiei celulelor C.

Cuvinte cheie: Celule C, patologia celulelor C

The C cells are thyroidian neuroendocrine cells, described for the first time by Pearce. Since their discovery until now there has been done considerable progresses regarding te source, morphology and their function. This paper's goal is the synthesis of the most recent data about these problems. The knowledge of these elements is indispensable in understanding of the C cells pathology.

Key words: C cells, pathology of C cells

Celulele C reprezintă un exemplu a teoriei APUD a lui Pearce, care constă dintr-un ansamblu de celule larg răspândite în organism și care sunt asemănătoare morfologic, biochimic și după cum se credea până nu demult embriologic. Diferite studii embriologice și anatomice au demonstrat unele mai recent, altele mai de mult că, de fapt, nu toate aceste celule au origine comună, din creștele neurale, cu toate similitudinile care există între ele și celulele sistemului nervos. Și celulele C fac parte din această categorie.

Descrise pentru prima dată la animale (șobolani și câini), celulele C au fost identificate în tiroida umană doar în 1966 de către Pearce. Prin metode de impregnare argentică, el a demonstrat că aceste celule secretă și depozitează un hormon diferit de al celulelor foliculare, numit calcitonină și de aceea le-a numit celule C. Descoperirea lui Pearce a fost confirmată imunohistochimic, cu anticorpi monoclonali, care au

pus în evidență prezența calcitoninei în citoplasma celulelor C.¹ Tot în aceeași perioadă s-a demonstrat că o tumoare rară, carcinomul medular, descris de Hazard în 1959, este format din celule C și deci este diferit de alte forme de carcinom tiroidian.^{1,2}

În ultimii ani s-a demonstrat pe de o parte că unele celule C secretă și alți hormoni decât calcitonina, iar pe de altă parte că în tiroida normală se pot găsi și alte celule neuro-endocrine decât celulele C.³

Embriologie. Este imposibilă înțelegerea originii, distribuției și patologiei celulelor C fără câteva noțiuni de embriologie. Dezvoltarea celulelor C este strâns legată de aceea tiroidei, care la vertebrate provine dintr-un primordiu median și două primordii laterale.

- *primordiul median* are origine endodermică și se dezvoltă dintr-o invaginare a mucoasei cavității bucale de la baza limbii. Această invaginare dă naștere ductului tireoglos, care crește în regiunea anterioară a gâtului și prezintă la capătul terminal o formațiune sferică și apoi bilobată, care va da naștere celor doi lobi ai glandei tiroide. Celulele foliculare se diferențiază în această structură bilobată. Foarte devreme în viața embrionară, primordiul median fuzionează cu cele două primordii laterale.

¹Disciplina de Anatomie, Universitatea "Ovidius"- Constanța

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

Pentru corespondență: Conf. Dr. Mihai Turcu, Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38, Târgu-Mureș

- *primordiale laterale*, numite corpi ultimo-branșiali, iau naștere împreună cu paratiroida IV din complexul arcurilor branșiale IV și V. Pe parcursul dezvoltării, corpul ultimo-branșial se desparte de paratiroida IV (care se va atașa strâns de polul superior al tiroidei) și fuzionează cu tiroida pe cale de dezvoltare la unirea treimii superioare cu a celei medii. În tiroida normală se pot observa resturi ale corpului ultimo-branșial sub forma unor insule de celule epiteliale numite «solid cell nests» (SCN).⁹ Este deja dovedit că cea mai mare parte din celulele C, cu origine în creasta neurală, ajung în tiroidă prin intermediul corpului ultimo-branșial, care le servește drept vector.¹⁰ Nu au fost găsite niciodată celule C în ductul tireoglos sau în resturile acestuia.

Studii mai recente contestă faptul că singura sursă a acestor celule ar fi creasta neurală. Astfel, la pacienți cu sindrom DiGeorge, caracterizat de absența arcurilor branșiale III, IV și V și deci a corpului ultimo-branșial au fost puse în evidență celule C.¹ Sursa acestor celule, ca și în tubul digestiv și în aparatul respirator, ar putea fi o celulă stem endodermală, care ar fi capabilă să se diferențieze atât în celule foliculare cât și în celule C. Această celulă stem endodermală ar genera deci o mică parte din celulele C și ar putea sta la originea carcinomului tiroidian mixt, medular/folicular.^{1,10}

Pe de altă parte, alți autori consideră că corpul ultimo-branșial ar fi implicat și în popularea tiroidei nu numai cu celule C, dar și cu celule foliculare.¹¹ Într-un studiu pe autopsii, Williams a demonstrat prezența unor structuri chistice adiacente paratiroidii superioare, în patru cazuri de agenezie tiroidiană. În aceste structuri, pe lângă celule C, au fost evidențiate imunohistochimic și celule foliculare. Acest studiu sugerează faptul că cel puțin o parte din celulele C, au o origine comună cu celulele foliculare.¹¹

Lucrurile sunt însă departe de a fi elucidate, deoarece alți autori, la pacienți cu aplazie unilaterală a glandei tiroide, au găsit celule foliculare numai în primordiul tiroidian (necoborât), nu și în poziția normală a tiroidei.¹

Toate aceste căutări și teorii au drept scop demonstrarea veridicității existenței controversatului carcinom tiroidian mixt medular/folicular.

Microscopie. Celulele C sunt rare în parenchimul tiroidei normale, reprezentând doar 0,1% populația celulară. Cel mai mare număr se găsește la joncțiunea treimii superioare cu a celei medii a lobilor laterali, acolo unde corpul ultimo-branșial se unește cu primordiul median al tiroidei. Ele sunt dispuse în jurul insulelor de solid cell nests (resturi ale corpului ultimo-branșial).⁷ Această zonă se recunoaște la examenul microscopic, mai ales atunci când tiroida este deformată, prin prezența unor vase mari, proeminente. Importanța practică a cunoașterii acestei localizări: din această zonă se vor preleva mai multe secțiuni, pentru identificarea eventuală a unui microcarcinom medular sau a unei hiperplazii de celule C, care ar putea trece neobservate.

Este deosebit de important de precizat că în tiroida normală celulele C au o poziție intrafoliculară. Se pot găsi fie individual, fie în mici grupuri, între membrana bazală și celulele foliculare, fără să vină în contact direct cu coloidul. Această poziție, adiacentă celulelor foliculare, justifică denumirea lor de celule parafoliculare. Până nu demult se considera că celulele C se pot găsi sub formă de cuiburi și în spațiul interfolicular. Electronomicoscopic și imunohistochimic s-a demonstrat însă că aceste imagini reprezintă doar secțiuni tangențiale prin foliculi, ele fiind totdeauna înconjurate de o membrană bazală. Absența membranei bazale în jurul unui cuib de celule C, ridică suspiciunea de malignitate și nu constituie deci o structură normală.^{1,2,8}

Deși au aspect microscopic caracteristic (celule mari, rotunde sau ovalare, cu citoplasmă fin granulară și palid colorată și nucleu cu nucleol proeminent), identificarea lor în colorația standard cu hematoxilină-eozină este dificilă și nesigură. Alte metode, ceva mai precise de identificare sunt: microscopia electronică, care pune în evidență granulele de secreție, și histochimia (ex. reacția Grimelius, hematoxilina Lead), care le colorează.³

Cea mai simplă și sigură metodă de identificare a celulelor C este însă imunohistochemia, cu anticorpi mono și policlonali anti-calcitonină. Tot imunohistochimic s-a demonstrat că în afară de calcitonină, celulele C mai conțin: citocheratine cu greutate moleculară mică, antigen carcinoembrionar și sunt pozitive pentru unii markeri neuroendocrini: enolaza neuron-specifică, cromogranină, sinaptofizină, somatostatina, bombesina, substanța P și helodermina.³

Noțiuni de histofiziologie. Calcitonina, produsul principal de secreție al celulelor C este un hormon peptidic (32 amino-acizi) ce scade calcemia serică prin inhibarea activității resorbitive a osteoclastelor.

Nivelul calciului seric, care la rândul lui depinde de rata de demineralizare a osului de către osteoclaste, controlează deci secreția de calcitonină. Eliberarea calcitoninei în sânge diminuează resorbția osoasă și normalizează calcemia serică.

În condiții de hipercalcemie serică indusă experimental apare degranularea masivă a celulelor C. Cu toate acestea, la om, după tiroidectomie totală, nivelul calciului seric rămâne la valori normale, ceea ce demonstrează că la om mecanismele de control ale secreției sunt diferite de cele întâlnite la animale.

Receptori pentru calcitonină au fost găsiți și în rinichi și au rolul de a regla excreția calciului în urină. Tot în rinichi, calcitonina crește producția de vitamină D1.

Un alt hormon secretat de celulele C este somatostatina, care ca și cea secretată de hipotalamus sau de celulele endocrine ale tubului digestiv are rol reglator: inhibă secreția hormonului de creștere și a hormonului tireotrop de către hipofiză, a insulinei și a glucagonului în pancreas, a calcitoninei și a hormonilor tiroidieni în tiroidă.

Numărul normal și hiperplazia fiziologică de celule C. Numărul exact al celulelor C este necunoscut.¹ În aceste condiții este foarte greu de diferențiat normalul de hiperplazie.

Dificultățile în stabilirea numărului exact de celule C se datorează marilor variații ale acestui număr în funcție de vârstă, sex, patologie tiroidiană, metodă de prelucrare histologică. Astfel, celulele C sunt mai numeroase la nou născuți, copii mici și bătrâni decât la adulți^{4,6}; de asemenea sunt mai numeroase la bărbați decât la femei. Administrarea unor medicamente (cimetidina, estrogenii) poate crește numărul de celule C.

Evaluarea densității normale a celulelor C, constituie o mare problemă. Pentru diferiți autori, linia de demarcație între normal și patologic este diferită:

- LiVolsi consideră că numărul normal este de mai puțin de 50 de celule C numărate pe 50 de câmpuri microscopice la mărire mică⁴;

- pentru Albores-Saavedra numărul normal de celule C este acela care nu se însoțește de hipercalcitoninemie. Pentru acest autor el ar fi de mai puțin de 50 de celule C dar pe un singur câmp microscopic; un număr mai mare se însoțește de hipercalcitoninemie.¹

- Guyetan are criterii mult mai stricte, stabilind că densitatea normală de celule C este sub 40 de celule/cm². Exprimarea densității celulelor pe unitate de suprafață, pare a fi cea mai acceptabilă metodă de evaluare a numărului de celule C, cu toate că ea este mai greu de aplicat în practică.^{5,6}

De ce e important să cunoaștem și să putem determina numărul exact de celule C? Pentru că în

practică, un număr mai mare de celule C decât limita amintită mai sus este considerată hiperplazie reactivă sau tumorală de celule C.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBORES-SAAVEDRA J, KRUEGER JE – *C-cell hyperplasia and medullary carcinoma*, Endocrine Pathol, 2001, 4:365-377.
2. ASA SL – *C-cell lesions of the thyroid*, Pathol Case Rew, 1997, 5:210-217.
3. CARCANGIU ML – *Thyroid*, In: Histology for Pathologists, Eds Sternberg SS, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 1075-1092.
4. GIBSON W, CROKER B, COX C – *C-cell population in normal children and young adults*, Lab Invest, 1999, 42:119-120.
5. GUYETAN S, SAINT-ANDRE JP – *Hyperplasie des cellules C et microcarcinomes medullaires de la thyroïde*, Ann Pathol, 1999, 4:208-225.
6. GUYETAN S, ROUSSELET MC, DURIGON M et al – *Sex-related C-cell hyperplasia in the normal human thyroid : a quantitative autopsy study*, J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:42-47.
7. HARACH HR – *Solid cell nests in the thyroid*, J Pathol, 1988, 155:191-200.
8. LIVOLSI V – *Medullary carcinoma*, In: Surgical Pathology of the thyroid, LiVolsi Eds, WB Saunders Company, 1990, 213-252.
9. MARTIN V, MARTIN L, VIENNET G et al – *"Solid cell nests" et pathologies thyroïdiennes. Etude rétrospective de 1390 thyroïdites*, Ann Pathol, 2000, 3:196-201.
10. PAPOTTI M, VOLANTE M, KOMMINOTH P et al – *Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns*, Seminars in Diagnostic Pathology, 2000, 2:109-119.
11. WILLIAMS ED, TOYN CE, HARACH HR – *The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man*, J Pathol, 1989, 159:135-141.

Epidemiologia factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiență renală

Carmen Căldăraru¹, G. Dogaru², Kincső Mátyás³, L. Máthé⁴, Mirela Gliga², Alexandra Florea⁵, Aurora Iulia Smădu⁵

Indiferent de stadiul insuficienței renale, boala cardiovasculară este cea mai importantă cauză de deces la această categorie de pacienți. datorită numărului mare de complicații cardiovasculare există un interes deosebit pentru stabilirea modurilor în care morbiditatea cardiovasculară poate fi redusă. Scopul studiului a fost investigarea epidemiologiei factorilor de risc cardiovascular la un grup de 105 pacienți cu insuficiență renală, comparativ cu un grup de 29 pacienți cu boală coronariană documentată coronarografic și 29 pacienți fără afectare renală sau cardiovasculară. Anemia, hipertrofia ventriculară stângă, hipertensiunea și hipertrigliceridemia au reprezentat factorii de risc cei mai importanți în afectarea renală. Cuvinte cheie: factori de risc cardiovascular, insuficiență renală cronică

At all stages of progressive renal disease, cardiovascular problems are the most important cause of death. As a result of the magnitude of the cardiovascular complication, there is much interest in ascertaining how this problem can be reduced.

The aim of the study was to investigate the epidemiology of some cardiovascular risk factor comparatively in 105 patients with chronic renal failure, 29 patients with coronary artery disease and 29 patients without renal or cardiovascular disease.

Anemia, left ventricular hypertrophy, hypertension and hypertriglyceridemia were the most important risk factors in renal disease.

Key words: cardiovascular risk factor, chronic renal failure

Boala renală reprezintă un proces multifactorial determinat de influențe genetice, o multitudine de factori externi și agenți terapeutici. Comorbiditatea e frecventă și prezentă din stadiile precoce de boală. Celulele țintă ale mediatorilor afectării renale progresive ca de exemplu calciul, lipidele, glucoza, parathormonul includ celulele mezangiale, miocardice, celulele musculare netede și celulele endoteliale și, dată fiind această interacțiune, nu e surprinzător faptul că boala cardiovasculară este principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu afectare renală.²⁹

Corectarea acestor anomalii înaintea inițierii dializei poate avea un impact pozitiv asupra prognosticului de lungă durată. În acest sens este

necesară o bună cunoaștere a factorilor de risc cardiovascular și o evaluare a interrelațiilor existente între diferiți factori de risc; de asemenea, depistarea factorilor de risc reversibili și cuantificarea limitelor în care aceștia trebuie menținuți pentru scăderea morbidității cardiovasculare este o prioritate la pacienții cu insuficiență renală.

La ora actuală, datorită adresabilității în general tardive a pacienților în serviciile de nefrologie, în diferite stadii de insuficiență renală, este greu de cuantificat atât prevalența factorilor de risc cardiovascular cât și atitudinea terapeutică care trebuie abordată la acești pacienți.³⁹

MATERIAL ȘI METODĂ

Loturi studiate

Am studiat trei grupuri de pacienți internați în perioada 2001-2003 în Clinica Nefrologie Târgu-Mureș și Compartimentul de Cardiologie al Clinicii Medicale IV Târgu-Mureș:

-primul grup a fost format din 105 pacienți cu insuficiență renală cronică (definită prin valori ale creatininei serice peste 1,3 mg/dl) – grup IRC

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

²Secția Clinică de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica Medicală IV, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Disciplina de Farmacologie Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁵Universitatea 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

Pacienții cu insuficiență renală au fost împărțiți în trei subgrupuri (aproximativ egale numeric) caracterizate prin următoarele valori ale creatininei serice: subgrupul 1 – valoare maximă 2, minimă 1,3, media 1,60 mg/dl, subgrupul 2 – valoare maximă 4, minimă 2,10, media 2,50 mg/dl și subgrupul 3 – valoare maximă 15,50, minimă 4,40, media 7,20 mg/dl.

-al doilea grup alcătuit 29 din pacienți cu boală coronariană confirmată angiografic, fără afectare a funcției renale – *grup BC*

-un grup control format din 29 pacienți fără afectare renală sau cardiovasculară – *grup control*

Pentru fiecare pacient din lotul cu insuficiență renală au fost cuantificate boala renală de bază și suferința cardiovasculară anterioară evaluării: boală coronariană, cerebro-vasculară, boală arterială periferică, boală renovasculară.

Am definit hipertensiunea arterială prin prezența unor valori sistolice ≥ 140 mmHg și/sau diastolice ≥ 90 mmHg sau utilizarea unei medicații antihipertensive.

Determinări biochimice

La toți pacienții recoltarea produselor biologice pentru determinări biochimice s-a realizat a jeune, fiind determinați următorii parametri: hemoglobină (Hb), hematocrit (Htc), uree, creatinină, acid uric, colesterol, trigliceride, prezența proteinelor la examenul sumar de urină. La pacienții cu insuficiență renală s-au mai făcut următoarele determinări biochimice: calciu total, fibrinogen, proteine totale, electroforeza proteinelor serice.

Alte investigații

La toți pacienții s-au efectuat trei măsurători ale valorilor tensiunii arteriale, în clinostatism, fiind folosită în studiu media valorii sistolice (TAs), respectiv diastolice (TAd) rezultantă a celor trei determinări; la toți pacienții a fost calculată valoarea presiunii pulsului (PP).

Electrocardiograma în 12 derivații s-a realizat la toți pacienții, fiind măsurat, ca marker la prezenței hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), indicele Sokolov-Lyon (RV5+SV1).

S-au determinat ecocardiografic următorii parametri: dimensiunile septului interventricular (SIV) și al peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS), dimensiunile ventriculului stâng (end- sistolic și end-diastolic), fracția de ejeție.¹¹

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor și reprezentarea grafică a acestora s-a realizat folosind programul de calcul tabelar SigmaStat 1 (Jandel Scientific). Variabilele continue au fost exprimate ca medii compararea fiind realizată cu testul t-Student în cazul distribuției normale sau prin testul Mann-Whitney în absența acesteia. Rezultatele prezentate pe baza tabelelor de contingență au fost apreciate cu testul chi-pătrat. Pentru demonstrarea relației dintre diferite variabile a fost folosită regresia liniară simplă. Pragul de semnificație acceptat a fost $p < 0,05$.^{9,12,41}

REZULTATE

Profilul principalilor factori de risc cardiovascular la cele trei grupuri de pacienți este prezentat în tabelul I.

Tabelul I. Profilul factorilor de risc cardiovascular la cele trei grupuri de pacienți

Parametru studiat	Grup control	Grup BC	Grup IRC
Vârsta	42 (16-71)	54 (34-69)	60 (21-91) [*]
Sex masculin	13 (31,03)	16 (55,17) [*]	63(60)
HTA	9(31,03)	16 (55,17)	98(93,33) ^{**}
Diabet zaharat	0(0)	6(20,68)	12(11,42)
Colesterol total (mg/dl)	195,1 (91-602)	202,4 (94-276)	209,8 (85-473)
Trigliceride (mg/dl)	133,1 (56-347)	152,5 (44-461)	186,6 (41-1153) [*]
Hemoglobină (g/dl)	13,2 (8,3-15,5)	13,4 (11,10-16,8)	10,5 (6,10-14,7) ^{**}
Hematocrit (%)	40 (28-50,8)	39,9 (31,9-51)	31,9 (18,2-48,9) ^{**}
Acid uric (mg/dl)	4,54 (2,30-10)	5,16 (3,20-8,7)	7,30 (3,50-17,4) ^{**}
TAs (mmHg)	120,7 (90-145)	134,7 (110-160) [*]	167,7 (100-260) ^{**}
TAd (mmHg)	76,4 (60-90)	79,7 (70-100)	96,1 (60-140) ^{**}
HVS (indice Sokolov-Lyon)	0(0)	6(20,68)	33(31,42)
Proteinuria (dipstick)	16,6	29,0	200,3 ^{**}
SIVd (mm)	10 (8,75-11)	11 (10-12) [*]	13 (11,5-14) ^{**}
PPVSd (mm)	10 (8-11)	11 (9,75-11) [*]	12 (11-13) ^{**}

Pentru variabilele continue valorile sunt exprimate ca medii (25%-75% IC), iar pentru cele discontinue, ca număr de cazuri (procent din lotul considerat). ^{*}p=0,00 comparativ cu grupul control, ^{**}p = 0,00 comparativ cu grupul control și grupul BC, ^{***}p<0,001 comparativ cu lotul control și grupul BC, ^{*}p<0,05 comparativ cu grupul control

Anemia (definită ca valori ale hemoglobinei sub 11,5 g/dl a fost prezentă în 70,47% din cazuri la grupul IRC, 13,79% din cazuri la grupul BC și 10,34% din cazuri la lotul control.

Media vârstei pacienților cu insuficiență renală prezintă diferențe statistice semnificative față de grupul control ($p=0,00$), iar în ceea ce privește numărul de pacienți de sex masculin, acesta este mai mare la grupul BC ($p<0,05$) față de lotul control (Tabelul I).

Hipertensiunea arterială a fost prezentă la 93,33% din grupul IRC, prevalență net crescută față de ambele grupuri cu care s-a realizat comparația ($p<0,001$). La grupul IRC s-au constatat valori sistolice și diastolice mult crescute atât față de grupul BC, cât și față de grupul control ($p<0,001$) fără însă a se constata modificări semnificative în funcție de stadiul insuficienței renale (Tabelul II).

În ceea ce privește valoarea presiunii pulsului, la grupul IRC valorile sunt crescute ($p<0,001$) atât față de grupul BC cât și față de grupul control, constatându-se și o creștere statistic semnificativă la grupul BC față de grupul control ($p<0,05$).

Hipertrofia ventriculară stângă cuantificată de indicele Sokolov-Lyon nu a fost identificată mai frecvent la grupul BC ($p=0,3702$), comparația cu grupul control nefiind realizată în lipsa existenței modificărilor electrocardiografice specifice la acesta (Tabelul I).

Nu am constatat o diferență statistic semnificativă a prevalenței hipertrofiei ventriculare la examenul electrocardiografic odată cu creșterea gradului de disfuncție renală (Tabelul II).

Dimensiunile septului interventricular și ale peretelui posterior al ventriculului stâng au fost statistic semnificativ crescute la pacienții cu insuficiență renală cronică comparativ cu pacienții cu boală coronariană, dar și cu cei din grupul control (Tabelul I).

Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative în ce privește valorile colesterolului nici între cele trei grupuri studiate (Tabelul I) și nici în funcție de gradul insuficienței renale (Tabelul II), în schimb valorile trigliceridelor plasmatice au fost mai mari la grupul IRC comparativ cu grupul control ($p<0,05$).

În cadrul lotului cu afectare renală am identificat prezența hipercolesterolemiei la 20,95% din pacienți, a hipertrigliceridemiei la 35,23% din pacienți, doar 10 pacienți din grupul cu insuficiență renală (9,52%) prezentând creșteri ale ambilor parametri ai metabolismului lipidic.

Valorile hemoglobinei au fost semnificativ scăzute la grupul IRC ($p<0,001$), ele depinzând de severitatea insuficienței renale ($p<0,001$). Același comportament l-au prezentat valorile hematocritului.

Acidul uric a prezentat valori medii semnificativ crescute la grupul cu insuficiență renală comparativ atât cu grupul cu boală coronariană documentată angiografic cât și cu grupul control. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative între valorile acidului uric la cele trei subgrupuri separate din lotul cu insuficiență renală pe baza valorilor creatininei.

Studiul parametrilor biologici care pot constitui factori de risc cardiovascular folosind modele de regresie a demonstrat o relație liniară între valorile

Tabelul II. Factorii de risc cardiovascular la cele trei subgrupuri cu insuficiență renală (subgrup 1: creatinina 1,6 (1,60-2,0), subgrup 2: creatinina 2,5 (2,10-4,0), subgrup 3: creatinina 7,2 (4,40-15,5))

	Subgrup 1	Subgrup 2	Subgrup 3	p
Hgb (g/dl)	11,81 ± 1,56	10,82 ± 1,94	8,88 ± 1,68	0,00
Htc (%)	36,1 ± 4,98	33,4 ± 6,52	25,8 ± 4,85	0,00
Fibrinogen (mg/dl)	518,9 ± 126,5	551,4 ± 153,5	643,3 ± 230,39	NS
Acid uric (mg/dl)	7,22 ± 2,65	7,65 ± 1,82	7,04 ± 1,96	NS
VSH (mm/h)	33,2 ± 22,2	43,6 ± 28,8	65,0 ± 39,8	0,00
Calciu total (mg/dl)	9,77 ± 0,93	9,10 ± 0,633	8,15 ± 1,13	0,00
Colesterol (mg/dl)	199,8 ± 54,96	219,6 ± 52,63	211,4 ± 90,77	NS
Trigliceride (mg/dl)	191,6 ± 101,22	208,0 ± 232,86	160,9 ± 130,96	NS
TAs (mmHg)	165,3 ± 29,0	166,4 ± 28,0	171,8 ± 33,6	NS
TAd (mmHg)	95,3 ± 14,1	96,1 ± 12,7	97,2 ± 16,9	NS
HVS (indice Sokolov	14(36,84%)	5(15,15%)	7(20,58%)	NS
Proteinemie (g/l)	6,84 ± 1,44	7,39 ± 1,03	6,53 ± 0,779	NS
Albuminemie (g/l)	2,26 ± 1,00	2,33 ± 0,48	2,25 ± 0,45	NS
Proteinurie (g/24 ore)	2,29 ± 3,45	2,10 ± 2,23	2,99 ± 3,01	NS
SIV și PPVS >11 mm	(56,25%)	(59,09%)	(78,94%)	NS

Pentru variabilele continue valorile sunt exprimate ca medii ± DS, iar pentru cele discontinue ca și procent din numărul de cazuri al subgrupului studiat.

hemoglobinei și creatinină în insuficiența renală ($p < 0,0001$, $r = 0,569$, interesant de menționat fiind însă faptul că doar o parte din variabilitatea hemoglobinei e explicată de variabilitatea creatininei).

Am evidențiat o corelație semnificativă între valorile fibrinogenului și cele ale vitezei de sedimentare al hematiilor ($p < 0,05$) și inexistența unei corelații între fibrinogen și albuminemie.

Valorile hemoglobinei s-au corelat liniar cu cele ale ureei ($p < 0,0001$, $r = 0,562$), acidului uric ($p < 0,05$, $r = 0,260$), colesterolului total ($p < 0,05$, $r = 0,261$) și trigliceridelor ($p < 0,0001$, $r = 0,418$), dar și cu valorile proteinelor totale ($p < 0,05$, $r = 0,392$) și albuminei serice ($p < 0,05$, $r = 0,454$).

Analiza liniară multivariată având ca variabilă dependentă hemoglobina într-un model folosind ca variabile independente creatinina, trigliceridele, colesterolul total, proteinemia, demonstrează că creatinina serică este un predictor independent al valorilor hemoglobinei (Tabelul III).

Analiza liniară univariată demonstrează existența unei relații liniare între dimensiunile septului interventricular și valorile presiunii arteriale sistolice ($p < 0,05$, $r = 0,332$), dar și faptul că variabilitatea septului interventricular e explicată mai bine de valorile sistolice ale tensiunii arteriale la pacienții cu valori mai crescute ale creatininei serice ($p < 0,05$, $r = 0,553$).

La pacienții studiați am pus în evidență o relație liniară între dimensiunile septului interventricular și valorile diastolice ale TA ($p < 0,05$, $r = 0,298$).

Și pentru dimensiunile end-diastolice ale peretelui posterior al VS au fost puse în evidență relații liniare cu valorile TAS și TAd la pacienții cu insuficiență renală ($p < 0,05$, $r = 0,391$, respectiv $p < 0,05$, $r = 0,288$).

Pentru dimensiunile peretelui posterior al VS, la lotul de pacienți cu IR studiat am pus în evidență relații liniare cu valorile TAS, TAd, dar cele mai semnificative asocieri au fost demonstrate între PPVS și valorile PP ($p < 0,05$, $r = 0,373$).

Pentru colesterolul total și valorile trigliceridelor am pus în evidență o relație liniară inversă cu valorile ureei, fără existența unor dependențe liniare ale parametrilor metabolismului lipidic de alte constante biologice.

La subgrupul 3 al pacienților cu insuficiență renală analiza liniară univariată a demonstrat relații liniare între valorile hemoglobinei și colesterolul total ($p < 0,05$, $r = 0,516$), trigliceride ($p < 0,05$, $r = 0,522$), proteinemie ($p < 0,05$, $r = 0,409$), albuminemie ($p < 0,05$, $r = 0,476$), spre deosebire de subgrupurile 1 și 2 unde am evidențiat relații liniare între hemoglobină și uree ($p < 0,05$, $r = 0,401$ pentru subgrupul 2 și $p < 0,05$, $r = 0,371$ pentru subgrupul 1) sau hemoglobină și albuminemie ($p < 0,05$, $r = 0,887$ pentru subgrupul 2 și $p < 0,05$, $r = 0,625$ pentru subgrupul 1).

La pacienții din subgrupul 3 dimensiunile septului interventricular au prezentat corelații liniare cu valorile TAS ($p < 0,05$, $r = 0,553$), respectiv TAd ($p < 0,05$, $r = 0,583$), iar pentru pacienții din subgrupul 1 am demonstrat corelații între dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng și valorile TAS ($p < 0,05$, $r = 0,484$).

DISCUȚII

Morbiditatea cardiovasculară crescută este un subiect larg abordat de literatura de specialitate, dar ale cărui dimensiuni sunt încă probabil insuficient cunoscute dat fiind numărul mare de factori implicați în etiopatogeneza, depinzând în mare măsură de stadiul și durata afectării renale dar și de tipul de tratament aplicat și de durata acestuia.

La ora actuală, deși este unanim acceptată ideea că afectarea cardiovasculară debutează încă din stadiile incipiente de insuficiență renală, predomină studiile clinice la pacienții la care s-a început terapia de substituție renală, probabil datorită adresabilității mai mari la serviciile medicale a acestei categorii de pacienți.

Un fapt care merită subliniat referitor la studiul nostru este că, deși am considerat utilă și o apreciere în funcție de vârsta insuficienței renale, numai la un număr redus de pacienți am reușit stabilirea exactă a acesteia, majoritatea cazurilor fiind etichetate tardiv.

Am studiat un grup de pacienți cu insuficiență renală în care este remarcabil procentul crescut al cazurilor de nefropatie vasculară și prevalența bolilor chistice renale, fapt care considerăm că merită menționat în contextul studiului prevalenței factorilor de risc cardiovascular, deoarece aceste două tipuri de

Tabelul III. Rezultatele analizei prin regresie liniară multiplă folosind ca variabilă dependentă hemoglobina

	Coefficient	Eroare standard	p
Hemoglobină			0,0028
Creatinină	-0,26641	0,06456	0,0001
Trigliceride	0,00187	0,00147	0,2072
Colesterol	0,00998	0,00346	0,0055
Proteine totale	0,57147	0,20052	0,0061

afectări primare sunt de obicei însoțite și de alte modificări care constituie factori de risc pentru boala cardiovasculară (hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară sau predispoziția pentru accidente vasculare cerebrale a pacienților cu boală polichistică autosomal dominantă, acestea fiind unele din caracteristicile definitorii ale afecțiunii).^{10,15,19,23}

Considerați factori de risc cardiovasculari tradiționali, vârsta și sexul pacienților reprezintă încă subiect de controversă în ceea ce privește fiziopatologia afectării cardiace: modificări vasculare, prevalența altor factor de risc pe măsura înaintării în vârstă, menopauza cu efecte și asupra metabolismului glucidic sau asupra factorilor coagulării, etc.³⁵ La pacienții cu insuficiență renală lucrurile sunt complicate și mai mult prin spectrul larg de modificări endocrine și cardiovasculare determinate de prezența toxinelor uremice, modificări care se accentuează cu vârsta și cu creșterea stadiului insuficienței renale.

Un număr mare de studii sunt adresate astăzi examinării relației dintre vârstă și uremie, încercându-se să se răspundă la următoarea întrebare: în ce măsură, în geneza modificărilor cardiovasculare, uremia în sine interacționează sau e amplificată de efectele îmbătrânirii. Amann și Ritz aduc argumente asupra ipotezei că acțiunea celor doi factori de risc asupra vaselor și inimii este identică, uremia determinând o îmbătrânire accelerată, amplificată de efectele adverse ale hipertensiunii.³⁴

În actualul studiu, în ceea ce privește vârsta pacienților, diferența semnificativă existentă între grupul control și grupul cu insuficiență renală, deși prezentată, e datorată probabil criteriilor de selecție a loturilor, un argument împotriva rolului vârstei ca factor de risc fiind lipsa diferenței statistic semnificative dintre grupul cu boală coronariană și grupul control, precum și absența vârstei ca și criteriu important în determinarea modificărilor anatomice cardiace în modelele de regresie multiplă.

Prevalența mai mare a pacienților de sex masculin la grupul cu boală coronariană demonstrată angiografic comparativ cu grupul control poate fi interpretată în lumina rezultatelor mai sus menționate din literatura de specialitate, în sensul unui risc crescut de boală cardiovasculară la bărbați.

La pacienții cu insuficiență renală în stadii precoce hipertensiunea sistolică e un predictor independent al hipertrofiei ventriculare și al progresiei acesteia în timp.^{24,30}

Se apreciază că o creștere a presiunii arteriale diastolice cu 10-20 mmHg determină o creștere a riscului relativ de boală coronariană de 1,6-2,5 ori, iar al riscului de insuficiență cardiacă congestivă de 1,8-3,0 ori.⁷

Deși un număr mare de studii asociază insuficiența renală avansată cu scăderea valorilor TAd (ca expresie a insuficienței cardiace) și un risc crescut de mortalitate²⁶, grupul nostru de pacienți cu insuficiență renală a prezentat, din contră, o creștere a valorilor diastolice cu creșterea gradului de insuficiență renală, în ciuda faptului că toți pacienții etichetați ca hipertensivi se

aflau sub tratament. Și alte studii remarcă procentul mare de pacienți cu insuficiență renală cu valori sistolice necontrolate medicamentos (75%) sugerând necesitatea unui control mai riguros al valorilor tensionale și importanța evaluării repetate a valorilor tensionale la această categorie.¹⁶

Anemia este considerată factor de risc independent pentru boala cardiovasculară atât la populația generală cât și la pacienții cu afectare renală, prevalența ei fiind extrem de ridicată la această categorie de pacienți.^{1,38}

Scăderea hemoglobinei apare încă din stadii precoce ale insuficienței renale, pacienții fiind expuși unei perioade îndelungate la anemie.¹⁷ Studiile care dovedesc relația inversă dintre valoarea hemoglobinei și gradul insuficienței renale, sunt frecvent publicate, diferențele fiind legate de modul de definire al anemiei: într-un studiu retrospectiv pe 362 pacienți nedializați, Holland și colab. găsesc valori ale hemoglobinei sub 9 g/dl la 4,7% din cei cu creatinină mai mică sau egală cu 3,6 mg/dl și la 11,6% din cei cu creatinină peste valoarea menționată, iar Obrador și colab. găsesc o prevalență a anemiei (definită ca hematocrit sub 30% la 67% din pacienții cu insuficiență renală).^{16,28} Indiferent de definiția folosită, consecințele cardiace, în special hipertrofia ventriculară stângă, cu posibilitatea dezvoltării în timp a disfuncției sistolice, apar la valori ale hemoglobinei puțin sub cele normale. Un studiu multicentric canadian demonstrează că scăderea Hemoglobinei (Hb) e un predictor mult mai puternic pentru dezvoltarea hipertrofiei ventriculare decât valoarea TAs (OR 1,32, $p=0,004$ pentru fiecare scădere cu 0,5 g/dl a valorii Hb, respectiv OR 1,11, $p=0,015$ pentru fiecare creștere cu 5 mmHg a tensiunii arteriale sistolice).²⁸

Studiul de față demonstrează o prevalență mare a anemiei la pacienții cu insuficiență renală și creșterea gradului de anemie pe măsura creșterii gradului de insuficiență renală, rezultate de altfel predictibile în condițiile în care la data evaluării nici unul din pacienții lotului IRC nu efectua tratament cu eritropoietină.

Datele din literatură susțin faptul că valorile crescute ale creatininei serice reprezintă un factor de risc pentru boala cerebrovasculară atât la normo cât și la hipertensivi. Acidul uric este considerat și el un predictor independent pentru boala cardiovasculară atât la hipertensivi, cât și în populația generală; deși asocierea este controversată, există însă și autori care demonstrează legătura dintre hiperuricemie și alți factori de risc cardiovascular.^{24,13,40}

La loturile studiate am arătat că hiperuricemia este o caracteristică la pacienții cu insuficiență renală deși nu am putut demonstra dependența valorilor acidului uric de gradul insuficienței renale și nici o relație liniară dintre acesta și alți parametri considerați factori de risc cardiovascular. Dacă avem în vedere rezultatele lui Lehto și colab. care demonstrează că valori peste 6,5 mg/dl conferă un risc de evenimente cardiovasculare cu 30% mai mare după eliminarea celorlalți factori de risc, la pacienții noștri cu insuficiență renală media valorilor acidului uric are fără îndoială semnificația unui risc crescut cardiovascular.²⁵

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.³⁷

Anomaliile metabolismului lipidic sunt prezente încă din stadiile incipiente de insuficiență renală, caracteristică fiind hipertrigliceridemia, considerându-se că hipercolesterolemia e mascată de prezența malnutriției.^{6,20,22}

Gradul de afectare renală la care tulburările metabolismului lipidic devin mai evidente nu este bine definit, existând autori care susțin apariția modificărilor numai în stadii avansate ale bolii renale.¹⁴

Loschiavo și colab. demonstrează, la un grup de pacienți nedializați, că reducerea aportului de proteine este unul din factorii care ameliorează tulburările metabolismului lipidic³¹; din acest punct de vedere, toți pacienții noștri cu grade diferite de insuficiență renală se aflau în momentul studiului sub regim alimentar hipoproteic, dar important de menționat, în această situație se crește de obicei aportul de lipide și glucide, cu modificări ulterioare ale metabolismului lipidic și glucidic greu de cuantificat.

Grupul de pacienți cu insuficiență renală studiat a prezentat valori ale trigliceridelor serice semnificativ crescute comparativ cu grupul control, concomitent cu valori asemănătoare ale colesterolului total, rezultat în concordanță cu alte date din literatura de specialitate obținute la pacienți cu insuficiență renală la care nu s-a instituit nici o metodă de terapie de substituție.⁵

Trebuie menționate însă, ca și caracteristici pentru majoritatea pacienților studiați, atât regimul alimentar hipoproteic în contextul retenției azotate (așa cum am arătat, mai bogat în lipide și glucide), cât și administrarea de diuretice și droguri antihipertensive cu influență asupra metabolismului lipidic, factori care nu au fost luați în considerare în explicarea modificărilor menționate. Nici unul din pacienți nu efectua în momentul recoltării probelor biologice tratament hipolipemiant.

Dacă diferența față de control este ușor de explicat prin modul de alegere al acestora (pacienți fără morbiditate cardiovasculară, renală sau diabet zaharat), considerăm că rezultatele obținute, demonstrând valori ale trigliceridelor semnificativ crescute la grupul de pacienți cu insuficiență renală comparativ cu grupul control, dar identice cu ale grupului cu boală coronariană demonstrată angiografic, reprezintă un argument în plus pentru riscul cardiovascular crescut la care sunt supuși pacienții cu diferite grade de afectare renală.

Prevalența relativ mare hipertrigliceridemiei (35,23%) la pacienții cu insuficiență renală reprezintă o dovadă a riscului cardiovascular ridicat la care sunt supuși acești pacienți.

În ceea ce privește hipercolesterolemia, în literatura de specialitate se consideră că aceasta e mai favorabilă supraviețuirii de lungă durată la pacienții cu insuficiență renală, explicația oferită (dar încă nedemonstrată pe deplin), fiind aceea că malnutriția este factorul care "scade" nivelele lipidelor plasmatice totodată supunând pacientul cu valori scăzute ale colesterolului la un risc cardiovascular crescut.³⁴

Relația liniară inversă dintre valorile colesterolului total și uree demonstrează tocmai scăderea valorilor parametrilor metabolismului lipidic cu creșterea gradului de insuficiență renală.

Rezultatele noastre sunt concordante cu cele ale altor studii asemănătoare la pacienți nedializați: Jungers și colab. găsesc tulburări ale metabolismului lipidic mai exprimate la pacienți cu insuficiență renală care nu au început terapia de substituție comparativ cu populația generală, dar și valori ale trigliceridelor semnificativ crescute în grupul de pacienți renali cu boală cardiovasculară prezentă comparativ cu cei fără boală cardiovasculară.²⁰

Creșterea fibrinogenului plasmatic a fost asociată cu creșterea numărului de evenimente cardiovasculare la diferite grupuri populaționale, controversele fiind legate în special de modul de încardare a fibrinogenului: marker al aterosclerozei fiind demonstrat rolul său în inflamația cronică, sau factor de risc cardiovascular în condițiile în care în diferite studii este asociat, independent de alți factori de risc, cu diferite modificări cardiovasculare.^{11,32,36}

Valorile fibrinogenului nu au fost studiate decât la pacienții cu insuficiență renală, nefiind puse în evidență diferențe semnificative nici în funcție de stadiul insuficienței renale, nici dependența de alți factori de risc cardiovascular. Evidențierea corelației semnificative dintre VSH și valorile fibrinogenului ne îndeamnă să afirmăm, la fel ca și alți autori, că viteza de sedimentare a hematiilor reprezintă un marker inflamator la fel de util ca și fibrinogenul ce poate fi folosit cu succes în studiile clinice.

Nu am evidențiat corelații între fibrinogen și albuminemie la pacienții studiați; deși acestea sunt frecvent relate în literatură, de obicei se adresează pacienților hemodializați, unde statusul inflamator cronic indus de metoda de substituție stă la baza acestei asocieri.^{21,33}

Folosind ca indicator al hipertrofiei ventriculare indicele Sokolov-Lyon, o serie de autori demonstrează o prevalență mai mare a acestuia la pacienții cu insuficiență renală, prevalență dependentă de gradul insuficienței renale.²⁴ La pacienții studiați nu s-au evidențiat modificări statistice semnificative nici între cele trei grupuri (grup IRC, grup BC, respectiv grup control), nici dependente de alterarea funcției renale; rezultatele le explicăm însă prin lipsa de sensibilitate a metodei în a furniza informații asupra dimensiunilor ventriculului stâng, motivată în parte și de aparatura folosită și probabil și de modul de plasare al electrozilor.

Considerăm că trebuie comentate rezultatele regresiei liniare care demonstrează că numai un procent

mic din variabilitatea septului interventricular e explicată de variabilitatea hemoglobinei și de asemenea, dependența, în modelele de regresie multiplă a dimensiunile septului interventricular de valorile TA sistolice. În condițiile prevalenței mari a hipertensiunii și a valorilor tensionale sistolice mari, necontrolate medicamentos la majoritatea pacienților, este posibil ca hipertensiunea, prin creșterea postsarcinii să fie determinantul major al modificărilor anatomice cardiace. Valorile end-diastolice ale septului interventricular și peretelui posterior al ventriculului stâng au fost semnificativ crescute la subgrupul cu insuficiență renală în stadiu avansat, lucru deloc surprinzător dacă ne gândim la variabilitatea linară a valorilor SIV și PPVS explicată de variabilitatea TA sistolică și diastolică, dar și la valorile hemoglobinei la acest subgrup de pacienți.

Deși o astfel de analiză oferă posibilitatea unui număr limitat de concluzii referitoare la morbiditatea și mortalitatea asociată unui anumit factor de risc, ea evidențiază prezența prematură a afectării cardiovasculare chiar în stadiile inițiale de boală la pacienții cu insuficiență renală și legătura dintre progresia afectării renale și prezența unor factori de risc cardiovascular. Pe de altă parte, astfel de studii ne permit evidențierea, din numărul mare de factori de risc, pe aceia care sunt modificabili²⁷ în așa fel încât să se permită intervenția terapeutică precoce, pentru a limita morbiditatea și mortalitatea în insuficiența renală.

În concluzie, la pacienții cu insuficiență renală cronică care nu au început tratamentul de substituție renală anemia, hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară și hipertrigliceridemia se constată cu frecvență extrem de crescută necesitând o abordare terapeutică complexă în vederea diminuării riscului cardiovascular.

BIBLIOGRAFIE

- 1 AL-AMAD A, RAND WM, MANJUNATH G, ET AL - *Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol. 2001;38:955-961.
- 2 ALDERMAN MH, COHEN H, MADHAVAN S, KIVLIGHN S - *Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients*. Hypertension 1999;34:144-150.
- 3 AMANN K, RITZ E - *Cardiovascular abnormalities in ageing and in uremia - only analogy or shared pathomechanisms?* Nephrol Dial Transplant. 1998;13, Suppl 7:6-11.
- 4 ANKER SD, LEYVA F, POOLE-WILSON PA, COATS AJS - *Uric acid independent predictor of impaired prognosis in patients with chronic renal failure*. J Am Coll Cardiol. 1998;31:154-158.
- 5 ATTMAN PO, ALAUPOVIC P, TAVELLA M, KNIGHT GC - *Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:63-69.
- 6 ATTMAN PO, SAMUELSSON O, ALAUPOVIC P - *Diagnosis and classification of dyslipidemia in renal disease*. Blood Purif. 1996;14:49-57.
- 7 BALGENT C, BURBURY K, WHEELER D - *Premature cardiovascular disease in chronic renal failure*. Lancet 2000;356:147-152.
- 8 BLACK RH - *Risk stratification of older patients*. Am J Hypertens. 2002;15:775-815.
- 9 CAMPBELL MJ, MACHIN D - *Medical statistic. A commonsense approach*. Chichester, England, John Wiley & Sons Ltd, 2000.
- 10 CHAPMAN AB, JOHNSON AM, RAINGUET S - *Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol. 1997;8:1292-1297.
- 11 CHEITLIN MD, ALPERT JS, ARMSTRONG JS, ET AL - *ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography*. Circulation 1997;95:1686-1744.
- 12 CHRISTENSEN HB - *Statistics step by step*. Boston, Houghton Mifflin Company, 1977.
- 13 CHU NF, WANG DJ, LIOU SH, SHIEH SM - *Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan*. Eur J Epidemiol. 2000;16:13-17.
- 14 DAIROU F - *Lipid disorders and cardiovascular risks in nephrology*. Nephrol Dial Transplant. 1998;13, Suppl 4:30-33.
- 15 HADIMERI H, LAMM C, NYBERG G - *Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol. 1998;9:837-841.
- 16 HOLLAND DC, LAM M - *Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study*. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:650-658.
- 17 HSU CY, MCCULLOCH CE, CURHAN GC - *Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Am Soc Nephrol. 2002;13:504-510.
- 18 IRISH A - *Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease*. Atherosclerosis 1998;137:133-139.
- 19 IVY DD, SHAFFER EM, JOHNSON AM: *Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol. 1995;5:2032-2036.
- 20 JUNGERS P, MASSY ZA, KHOA TN, ET AL: *Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study*. Nephrol Dial Transplant. 1997;12:2597-2602.
- 21 KAYSER GA, STEVENSON FT, DEPNER TA - *Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis. 1997;29:658-668.
- 22 KIMAK E, SOLSKI J, JANICKA L, ZAGOJSKA M - *Lipid and lipoprotein ratios as risk factors of atherosclerosis in patients with chronic renal insufficiency (CRI)*. Int Urol Nephrol. 1999;31:263-267.
- 23 KONOSHITA K, OKAMOTO K, KONI I, MABUCHI H - *Clinical characteristics of polycystic kidney disease with end stage renal disease*. Clin Nephrol. 1998;50:113-117.
- 24 LANDRAY MJ, THAMBYRAJAH J, MCGLYNN FJ, ET AL - *Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment*. Am J Kidney Dis. 2001;38:537-546.
- 25 LEHTO S, NISKANEN L, RONNEMAA T, LAARSO M - *Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Stroke 1998;29:635-639.
- 26 LEVIN A, DJURDJEV O, BARRETT B, ET AL - *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of matter*. Am J Kidney Dis. 2001;38:1389-1407.
- 27 LEVIN A - *Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease - evaluating risk factors and therapeutic strategies*. Nephrol Dial Transplant. 2001;16, Suppl 7:57-60.

- 28 LEVIN A, THOMPSON CR, ETHIER J, ET AL - *Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin*. Am J Kidney Dis. 1999;34:125-134.
- 29 LOCATELLI F, BOMMER J, LONDON GM - *Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment*. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:459-468.
- 30 LONDON GM, MARCHAIS SJ, GUERIN AP, ADDA H - *Arterial structure and function in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1713-1724.
- 31 LOSCHIAVO C, FERRARI S, PANEBIANCO R, ET AL - *Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure*. Clin Nephrol. 1988;29:113-118.
- 32 MARESCA G, DI BA, MARCHIOLI R - *Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:1368-1377.
- 33 MITCH WE - *Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition*. J Am Soc Nephrol. 2002;13:S22-S27.
- 34 NISHIZAWA Y, SHOJI T, ISHIMURA E, ET AL - *Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia?* Am J Kidney Dis. 2001;38:S4-S7.
- 35 OKIN PM, DEVEREUX RB, JERN S, ET AL - *Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in hypertension study*. The Life Study Investigators. Hypertension 2000;36:766-773.
- 36 PALMIERI V, CELENTANO A, ROMAN MJ, ET AL - *Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage*. The Strong Heart Study. Hypertension 2001;38:1068-1074.
- 37 SAMUELSSON O, MULEC H, KNIGHT GC, ET AL - *Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency*. Nephrol Dial Transplant. 1997;12:1908-1915.
- 38 SARNAK MJ, TIGHIOUART H, MANJUNATH G, ET AL - *Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. J Am Coll Cardiol. 2002;40:27-33.
- 39 VALDERRABANO F, MUIRHEAD N - *Chronic kidney disease: why is current management uncoordinated and suboptimal?* Nephrol Dial Transplant. 2001;16, Suppl 7:61-64.
- 40 WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, PERRY IJ - *Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke*. Stroke 1997;28:557-563.
- 41 ZOCCALI, C - *Le basi statistiche ed epidemiologiche della medicina clinica. Aspetti tecnici in nefrologia*. www.accmed.net/stat/. 1999.



Analiza cromatografică a unor antiparkinsoniene

Hajnal Kelemen, Dalma Ötvös

Numărul produselor farmaceutice cu acțiune antiparkinsoniană înregistrate în țară este destul de mare, dar date accesibile privind analiza acestora sunt relativ reduse. Pornind de la această necesitate s-a realizat un studiu de cromatografie pe strat subțire, cromatografie pe strat subțire de înaltă performanță, respectiv cromatografie de lichide de înaltă performanță, pentru identificarea substanțelor cu acțiune antiparkinsoniană, cât și al diferențierii lor cu structură chimică asemănătoare, levodopa și carbidopa, precum și al metildopei, impuritate specifică carbidopei. Acești compuși au fost studiați atât ca și substanțe pure, cât și ca preparate farmaceutice.

Cuvinte cheie: preparate antiparkinson, cromatografie

The number of antiparkinsonian drugs available in Romania is relatively great but available analytical data are reduced. Taking account to this fact, a chromatographic study was performed by thin layer chromatography, high-performance thin layer chromatography and high-performance liquid chromatography. The aim of the study was on identity approach and separation of some antiparkinsonian drugs, levodopa and carbidopa, and methyldopa, impurity of carbidopa. These compounds were studied as pure substances and pharmaceutical products

Key words: Antiparkinson drugs, chromatography

Sindromul parkinsonian este caracterizat prin prezența a trei manifestări principale: hipertonia musculară (rigiditate de tip plastic); hipokinezie (bradikinezie, consecința rigidității); tremor. La aceasta se pot adăuga: simptome senzoriale (dureri în membre, spate și coloana vertebrală datorită rigidității musculare); tulburări ale reflexelor: simptome vegetative, tulburări psihice.

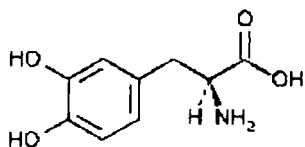
Manifestările bolii reflectă tulburarea echilibrului normal între sistemele colinergic și dopaminergic, prin carența în dopamină și excesul relativ al acetilcolinei. Hiperactivitatea colinergică a neuronilor striatali determină rigiditatea și tremurăturile iar carența dopaminei duce la akinezie, bradikinezie, bradifrenie.

Medicația antiparkinsoniană urmărește reechilibrarea dopaminergică – colinergică în sistemul nigrostriat.^{1,3}

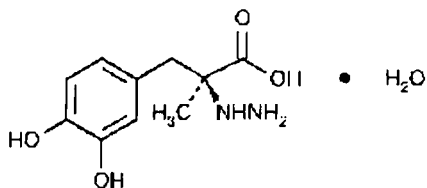
Numărul medicamentelor cu acțiune antiparkinsoniană înregistrate în țară este destul de mare, dar accesibilitatea datelor privind analiza lor este redusă.

În prezenta lucrare s-a propus o analiză de cromatografie pe strat subțire (CSS), analiza cromatografică pe strat subțire de înaltă performanță (HPTLC) și cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) a unor antiparkinsoniene, levodopa și carbidopa, și a metildopei, impuritate specifică carbidopei.^{2,4,5,6,7}

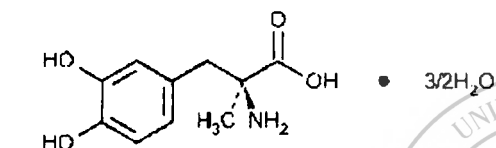
Datorită structurii chimice foarte apropiate, compușii fiind derivați ai acidului 3,4-dihidroxifenil-propionic și comportarea chimică a acestora va fi foarte asemănătoare astfel încât determinarea lor constituie o problemă dificilă atunci când sunt asociate. Carbidopa este cunoscută ca un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor, iar levodopa ca precursorul metabolic al dopaminei (Figura 1).



Levodopa -
acidul (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propionic;
M = 197,2



Carbidopa - acidul
(S)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidrazino-2-metilpropionic;
M = 244,24



Metildopa - acidul (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil propionic;
M = 238,44

Figura 1

Structura, denumirile chimice și masele moleculare ale substanțelor studiate

În Farmacopeea Română ed. X. nici unul dintre acești compuși nu este oficial, dar sunt oficiali în alte farmacopei cum ar fi Farmacopeea Europeană (Ph. Eur. 4) și cea Americană (USP 25) edițiile în vigoare.^{6,7}

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale folosite: levodopa, carbidopa, metildopa, Dopegyt compr. (Egis Budapesta), Nakom comp. (Lek, Slovenia).

S-au utilizat metode cromatografice pentru a determina diferența între compușii studiați și pentru a determina impuritățile înrudite chimic, precum și pentru separarea compușilor din amestecuri, așa cum se prezintă și în preparate farmaceutice: asocierea levodopei cu carbidopa (Nakom:250 mg levodopa + 25 mg carbidopa).

A.) Tehnica cromatografiei pe strat subțire (C.S.S.)

1. Levodopa (Ph. Eur. 4.)

Adsorbant: celuloză microcristalină Merck cu grosimea stratului 100 mm

Developant: butanol: acid acetic glacial: apă (50:25:25)

Soluții de aplicat:

- Soluție de referință 0,05% în metanol
- Soluție de levodopa 1% în metanol
- Soluție de carbidopa 1% în metanol
- Soluție de levodopa + carbidopa (NAKOM) 1%

Pentru a obține o soluție 1% se cântărește 0,075 g pulbere din comprimat, se dizolvă în 5 ml soluție de acid formic anhidru și se diluează la 10 ml cu metanol (R).

Pe linia de start s-au aplicat câte 10 ml din soluțiile de analizat. Cromatoplașa s-a uscat în curent de aer cald, după care s-a introdus în tancul de solvenți.

S-a utilizat tehnica cromatografică ascendent unidimensională.

Distanța de migrare: 15 cm, uscare într-un curent de aer cald.

Detectare: Pulverizare cu un amestec de soluție de clorură de fer (III) 10% și de hexacianoferat (III) de potasiu 5% (1:1 V/V).

2. Metildopa (Ph. Eur. 4., USP 25)

Adsorbant: celuloză microcristalină Merck cu grosimea stratului 100 mm

Developant: butanol: acid acetic glacial: apă (50:25:25)

Soluții de aplicat:

- Soluție de referință 0,05% în metanol
- Soluție de metildopa 1% în metanol
- Soluție din preparatul DOPEGYT 1%

Pentru a obține o soluție 1% se cântărește 0,07 g pulbere din comprimat, se dizolvă într-un amestec format din 0,4 ml acid clorhidric (R) și 9,6 ml metanol (R).

Pe linia de start s-au aplicat câte 10 ml din soluțiile de analizat. Cromatoplașa s-a uscat în curent de aer cald, după care s-a introdus în tancul de solvenți.

S-a utilizat tehnica cromatografică ascendent unidimensională

Distanța de migrare: 10 cm, uscare într-un curent de aer cald.

Detectare:

1. Pulverizare cu amestec de soluție de nitrit de sodiu 5% și soluție de 4-nitro anilină (5:45 V/V); uscare într-un curent de aer cald.

2. Pulverizare cu soluție de carbonat de sodiu 20%.

B.) Tehnica cromatografiei pe strat subțire de înaltă performanță (HPTLC)

Adsorbant: silicagel RP-18 WF₂₅₄ (10x10 cm), grosimea: 0,2 mm

Developant: metanol: fosfat acid de potasiu 14 g/l (2:98)

Soluții de aplicat:

- Soluție de carbidopa 1% în HCl 0,1 M
- Soluție de metilcarbidopa 1% în HCl 0,1 M
- Soluție metildopa 1% în HCl 0,1 M
- Amestec de soluție de metilcarbidopa 1% în HCl 0,1 M și soluție metildopa 1% în HCl 0,1 M
- Amestec de soluție de carbidopa 1% în HCl 0,1 M și soluție metildopa 1% în HCl 0,1 M
- Amestec de soluție de carbidopa 1% în HCl 0,1 M și soluție metilcarbidopa 1% în HCl 0,1 M

Pe linia de start s-au aplicat câte 2,5 ml din soluțiile de analizat. Developarea s-a realizat în cameră CAMAG (20x10 cm).

Evaluare: S-a făcut densitometric, utilizând un CAMAG TLC Scanner cu program CATS; scanând prin absorbantă la 282 nm, cu lampă de deuteriu.

C.) Tehnica cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC)

(Carbidopa (Ph. Eur. 4.)

La analiza monografică⁶⁷, la controlul purității se cercetează prezența impurităților specifice de metildopa și metilcarbidopa prin cromatografia de lichide de înaltă performanță

Coloana cromatografică: SPB-5 (250 x 46 mm)

Faza mobilă: metanol:fosfat acid de potasiu 14 g/l (2:98)

Condiții izocratice

Debit: 1 ml/l

Detectare: la $\lambda = 282 \text{ nm}$

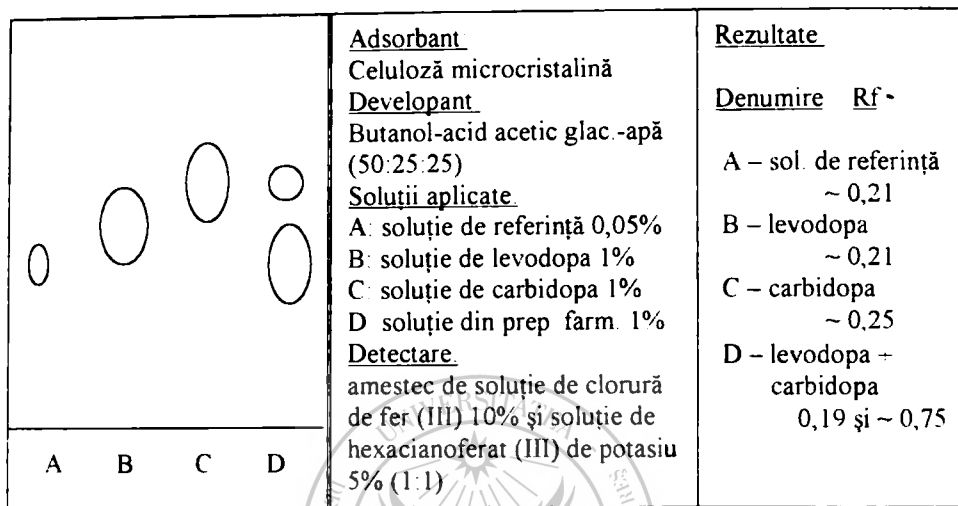


Figura 2. Cromatograma levodopei

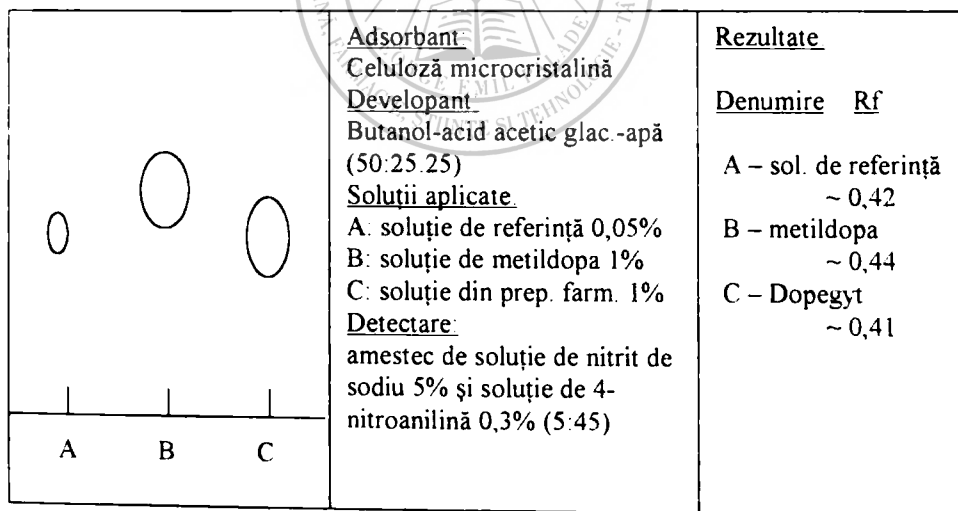


Figura 3. Cromatograma metildopei

Soluții de aplicat:

a. Soluție de referință: amestec de soluție de metilcarbidopa 0,5% în HCl 0,1 M și soluție metildopa 0,5% în HCl 0,1 M

b. Soluție de referință: amestec de soluție de carbidopa 0,5% în HCl 0,1 M și soluție metildopa 0,5% în HCl 0,1 M

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În figurile 2 și 3 sunt prezentate cromatogramele obținute pe strat subțire.

Citirea cromatogramei s-a făcut densitometric, densitogramele sunt prezentate în figurile 5 și 6.

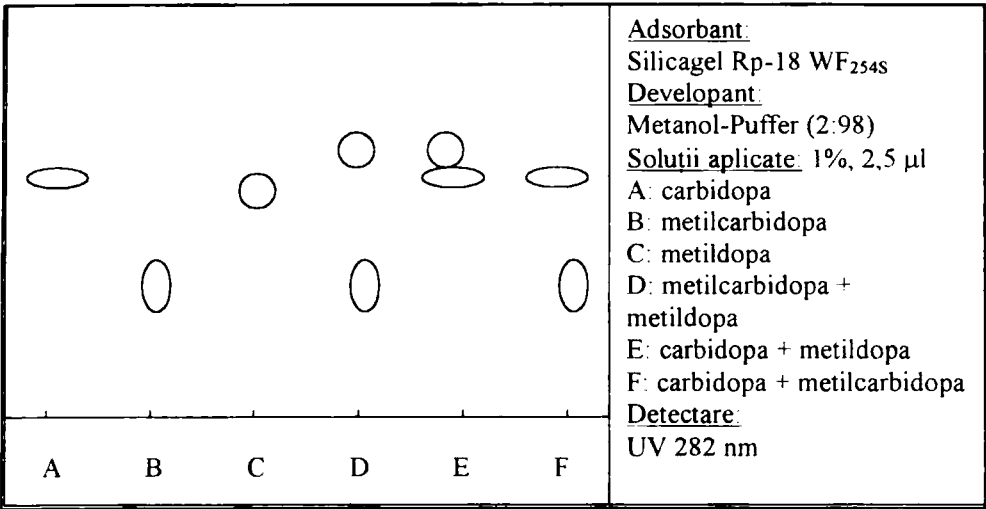


Figura 4. Cromatograma carbidopei

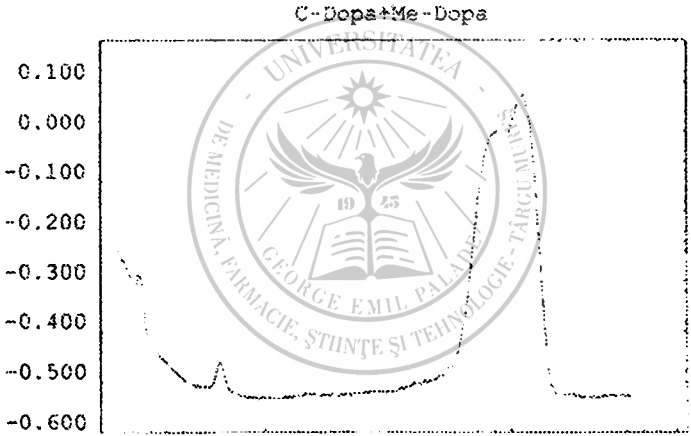


Figura 5. Densitograma carbidopei în amestec cu metildopa

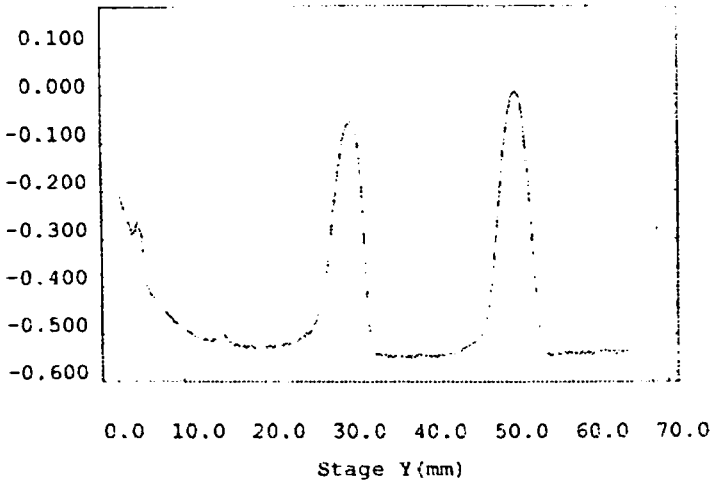


Figura 6. Densitograma metilcarbidopei în amestec cu metildopa

Factorii de retenție calculați sunt trecute în Tabelul I.

Tabelul I. Factorii de retenție

Denumire	R _{f1}	R _{f2}
Carbidopa	0,66	
Metildopa	0,73	
Metilcarbidoapa	0,32	0,63
Carbidopa + Metilcarbidoapa	0,32	0,66
Carbidopa + Metildopa	0,66	0,73
Metilcarbidoapa + Metildopa	0,31	0,72

Pe baza rezultatelor se poate observa că valorile R_f ale substanțelor în amestec corespund cu valorile individuale ale acestora. Prin această metodă nu s-a putut realiza o separare netă între carbidopa și metildopa

C.) Datorită faptului că prin metoda HPTLC carbidopa în amestec cu metildopa nu se separă, s-a

efectuat metoda HPLC pentru identificarea metildopei ca impuritate. Cromatogramele sunt prezentate în figurile 7, 8, 9 și 10.

Pe baza rezultatelor obținute, timpii de retenție a substanțelor cercetate sunt: -carbidopa: RT = 9,73

-metildopa: RT = 6,58

-metilcarbidoapa: RT = 48,05

Din datele obținute rezultă că fie substanța este pură, fie impuritățile ce au fost separate la timpii de retenție 6,58 și 48,05, corespunzând metildopei, respectiv metilcarbidoapei se află sub limita de sensibilitate.

CONCLUZII

Metodele cromatografice experimentate contribuie la identificarea, cercetarea purității și separarea antiparkinsonienelor cercetate.

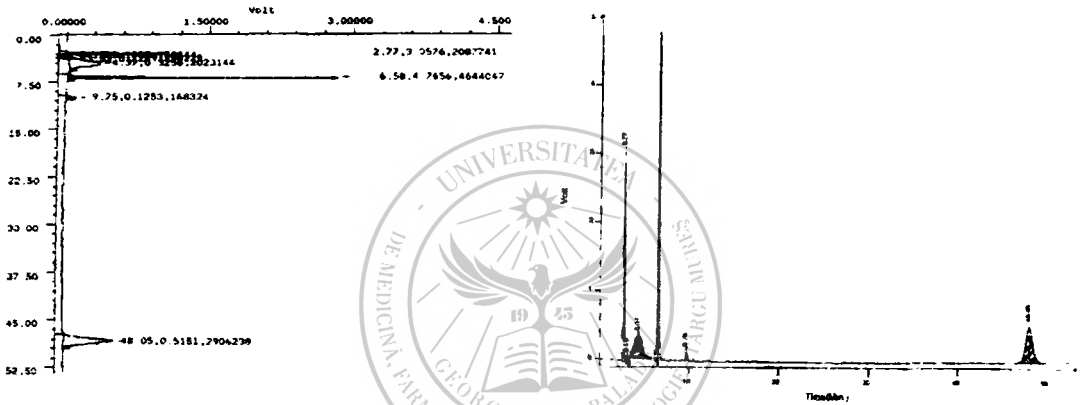


Figura 7. Cromatograma soluției de referință (a): metildopa + metilcarbidoapa

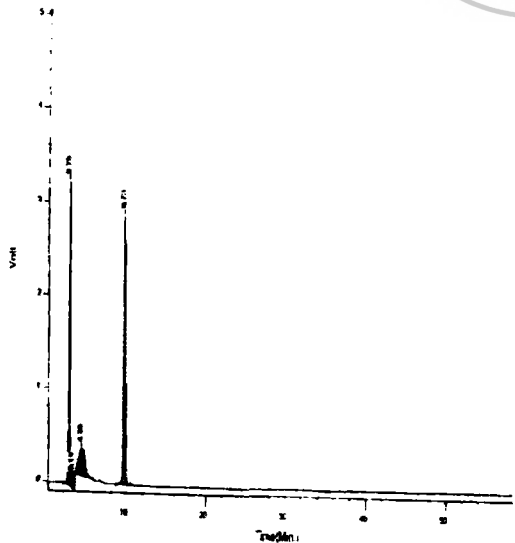


Figura 8. Cromatograma carbidopei 0,05%

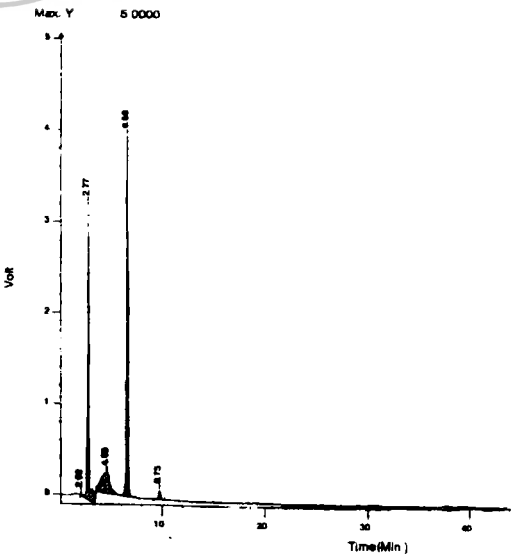


Figura 9. Cromatograma soluției de referință (b): metildopa 0,05%

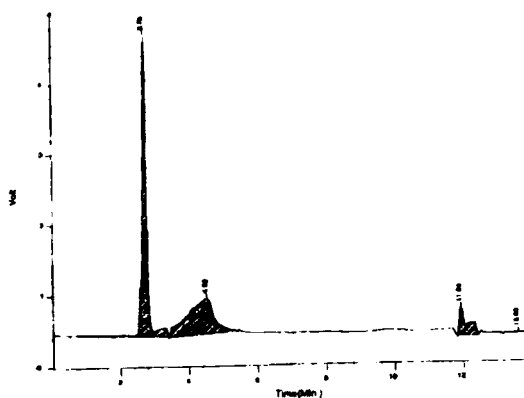


Figura 10. Cromatograma acidului clorhidric

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA AURELIA NICOLETA - *Farmacologie*, Editura Medicală, București, 2002, 128-134, 264
2. GYÉRESI Á, KATA M - *Gyógyszervegyületek vékonyréteg-kromatográfiás minőségvizsgálata*, Kontrapost Kiadó Bt., Budapest, 2000, 290, 324.
3. STROESCU V - *Farmacologie*, Editura All, București, 1999, 185-187
4. SUCIU AO, VILCEANU N - *Studiul purității substanței standard USP-methyl dopa lot I. Nota 1. Cercetarea purității methyl dopa prin cromatografie lichidă de înaltă performanță*, Farmacia, 2000, 1 :63-72
5. VILCEANU N, NIȚESCU I - *Studiul purității substanței standard de referință USP-Methyl dopa prin cromatografie în strat subțire*, Farmacia, 2000. 2:37-44
6. ***European Pharmacopoeia 4th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2001
7. ***The United States Pharmacopoeia 25th Edition, United States Pharmaceutical Convention, Inc, Rockville, 2002



Cataracta congenitală – forme clinice

Sena Bectaş¹, S. Abu Ngera¹, Z. Pap²

Cataractele congenitale reprezintă o cauză a handicapului vizual la copil.

Lucrarea prezintă două cazuri clinice cu cataracte congenitale având o etiologie distinctă.

Primul caz menționează prezența unei cataracte congenitale cu transmitere ereditară. Al doilea caz menționează prezența cataractei congenitale asociată cu maladia Little.

Cuvinte cheie: cataractă congenitală ereditară, cataractă congenitală asociată cu maladia Little

Congenital cataracts are a common major abnormality of the eye that frequently cause blindness in infants.

The review presents two clinical cases with congenital cataracts with distinct etiology.

First case is relevant to mention the presents of the hereditary congenital cataract. The second case is relevant to mention the presents of the congenital cataract associated with Little syndrome.

Key words: hereditary congenital cataract, the congenital cataract associated with Little syndrome

Cataracta congenitală este o afecțiune în care opacifierea cristalinului este prezentă încă de la naștere și reprezintă una din cauzele de handicap vizual prin posibilitatea reducerii vederii prin ambliopie și prin complicațiile ce pot apare intra sau postoperator.

Geneza cataractei congenitale rămâne încă puțin cunoscută, cataracta congenitală fiind determinată de factorul genetic, factorul embrionar, factori constituționali sau poate fi idiopatică.

Bonamour a clasificat cataractele congenitale după criteriul anatomic-clinic în:

A) opacități congenitale neevolutive, în care a încadrat următoarele tipuri de cataractă congenitală:

- cataracta polară anterioară;
- cataracta piramidală;
- cataracta polară posterioară.

B) cataracte congenitale propriu-zise:

- cataracta zonulară sau perinucleară;
- cataracta nucleară sau centrală;
- cataracta totală;
- cataracta membranoasă;
- cataracta axială sau fusiformă;
- cataracta postrubeolică.

Cataracta congenitală poate apare izolat sau în cadrul unui sindrom plurimalformativ, asociată sau nu cu alte malformații oculare.

În funcție de gradul opacifierii cristalinului, de tulburările de vedere, cataracta congenitală poate fi diagnosticată încă de la naștere sau în perioada copilăriei iar alteleori la vârstă adultă.

Pacienții cu cataractă congenitală izolată au postoperator o evoluție mai bună decât cei la care cataracta congenitală se asociază cu malformații sistemice.

Cataracta congenitală izolată este de obicei parțială și operația poate fi întârziată până la vârsta la care acuitatea vizuală este diminuată când incidența complicațiilor intra și postoperatorii este mai scăzută iar corecția refracției este mai ușor de efectuat.

Cataracta congenitală ce apare în cadrul unui sindrom plurimalformativ are un pronostic funcțional mai puțin bun.

Lucrarea prezintă două cazuri de cataractă congenitală cu etiopatogenie distinctă ce au fost supuse intervenției chirurgicale și au avut o evoluție favorabilă intra și postoperator.

¹Clinica de Oftalmologie Constanța

²Clinica Pediatrie II Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Bectaş Sena, str. I. Creangă nr.5, 8650 Medgidia, Jud. Constanța

PREZENTARE DE CAZ

Cazul 1

Prezentăm cazul pacientului S.N., în vârstă de 39 ani, din mediul rural, internat în Clinica Oftalmologică Constanța în perioada 21.02.-3.03.2003. Din istoricul bolii reiese că pacientul s-a prezentat pentru scăderea progresivă a vederii la ochiul drept (OD).

Din antecedentele patologice se evidențiază că pacientul prezenta încă de la vârsta școlară tulburare de refracție care s-a accentuat la vârsta de 18 ani, recomandându-i-se corecție optică cu lentile aeriene.

Pacientul a fost operat la ochiul stâng (OS) în anul 1996 pentru cataractă congenitală, practicându-se extracție extracapsulară cu implant de cristalin artificial de cameră posterioară de 21,5 Dsf.

Postoperator evoluția a fost favorabilă.

La acel moment, consultul oftalmologic a evidențiat și opacifieri corticale neomogene ale cristalinului de la ochiul drept (OD), acuitatea vizuală a pacientului la ochiul drept fiind de 1/8 fără corecție.

Antecedentele heredo-colaterale arată că (Figura 1):

-bunica pacientului a prezentat o marcată scădere a vederii la AO;

-tatăl pacientului a prezentat cataractă congenitală la ambii ochi, prezentând afakie bilaterală;

-fratele cel mare al pacientului a prezentat cataractă congenitală la ambii ochi și a fost operat la ambii ochi, prezentând afakie bilaterală;

-fratele cel mic al pacientului a prezentat cataractă congenitală la ambii ochi, prezentând afakie bilaterală;

-sora pacientului nu prezintă modificări funcționale vizuale;

-copiii pacientului: fetița nu prezintă modificări oculare anatomice și funcționale iar băiatul prezintă bilateral opacifieri profunde neomogene;

-unul din nepoții pacientului, de sex masculin, prezintă tulburări ale vederii la ambii ochi iar în urma consultului oftalmologic s-a pus diagnosticul de cataractă congenitală zonulară.

Examenul obiectiv oftalmologic evidențiază:

- V_{OD} = n.d. la 2m; T_{OD} = 5/5,5 măsurată cu tonometrul Shiötz

- V_{OS} = 1cc + 3,5 Dsf; T_{OS} = 5/5,5 măsurată cu tonometrul Shiötz.

- mobilitatea oculară este normală la ambii ochi.

La examenul biomicroscopic al polului anterior se constată:

AO – la ambii ochi, conjunctive fără modificări;

OD: -corneea netedă, lucioasă;

-camera anterioară de profunzime normală;

-iris cu luciu păstrat;

-pupila rotundă, cu reflexe conservate;

-cristalin de culoare albă, opacifiat omogen în toate straturile.

OS: -corneea netedă, lucioasă;

-camera anterioară de profunzime normală;

-iris cu iridectomie periferică în dreptul orei 12;

-pupila rotundă, cu reflexe păstrate;

-pseudofak de cameră posterioară.

- F_{OD} (fundul de ochi la ochiul drept): nu se vizualizează.

- F_{OS} (fundul de ochi la ochiul stâng): papilă cu contur net, vase spastice, retina de culoare normală fără modificări patologice.

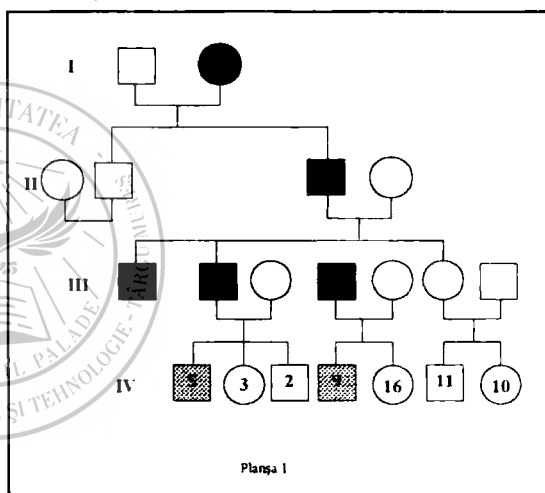
În 25.02.2003 se operează la OD.

Se practică extracția extracapsulară cu implant de cristalin artificial de cameră posterioară de +23 Dsf (dioptrii sferice).

Evoluția a fost favorabilă postoperator.

Bolnavul la 3 săptămâni după operație a prezentat o acuitate vizuală la ochiul drept de 1/2 fără corecție.

Particularitatea constă în faptul că este unul din cazurile de cataractă congenitală izolată, zonulară, cu transmitere ereditară, a cărei evoluție a dus la formarea de cataractă totală, ce a necesitat intervenția chirurgicală la majoritatea membrilor familiei de sex masculin, la vârstă adultă.



Planșa 1

Legendă.



- femeie probabil cu cataractă congenitală



-bărbați cu cataractă congenitală, operați la vârsta de 30, 25, 28, 39 ani



-bărbați, diagnosticați cu cataractă congenitală zonulară la 5, respectiv 9 ani

Cazul 2

Pacienta N. C., în vârstă de 34 de ani, din mediul rural, se internează în secția de oftalmologie a Spitalului Clinic Municipal Constanța, în perioada 28.02.-7.03.2003.

Din istoricul bolii reținem că pacienta a prezentat scădere progresivă a vederii la ochiul drept.

În antecedentele personale se menționează că s-a născut prematur la vârsta de 6 luni și a prezentat un retard psiho-motor (a mers la 4 ani, a vorbit la 6 ani). Mama pacientei afirmă că a prezentat anterior acestei nașteri avorturi spontane și a urmat un tratament hormonal în vederea menținerii sarcinii. La vârsta de 2 ani, pacientei i s-a pus diagnosticul de maladie Little. A prezentat tulburări de vedere cu nistagmus orizontal la OD (ochiul drept) încă din copilărie.

Antecedentele heredo-colaterale nu indică prezența în familie a altor membri afectați, după afirmațiile mamei pacientei.

Examenul oftalmologic la internare arată:

- V_{OD} =n.d. (numără degetele) la 2 m; T_{OD} =5/5,5 măsurată cu tonometrul Shiötz

- V_{OS} =1/4 f.c.; T_{OS} =5/5,5 măsurată cu tonometrul Shiötz

-mobilitatea oculară este normală la ambii ochi.

La examenul biomicroscopic al polului anterior se constată:

AO: -conjunctive fără modificări;

OD: -corneea netedă, lucioasă;

-camera anterioară de profunzime normală;

-iris cu luciu păstrat, hipopigmentat, de culoare albastră;

-pupilă rotundă, cu reflexe conservate;

-cristalin opacifiat în toate straturile.

OS: -corneea netedă, lucioasă;

-camera anterioară de profunzime normală;

-iris cu luciu păstrat, de pigmentație brună;

-pupilă rotundă, cu reflexe păstrate;

-cristalinul prezintă opacifieri difuze subcortice anterioare.

F_{OD} : nu se vizualizează;

F_{OS} : papilă cu contur net, vase de calibru normal, retina fără modificări patologice.

Examenul obiectiv pe aparate și sisteme arată că pacienta prezintă dismorfism facial, maxilarele proeminente, membre superioare lungi, membre inferioare scurte, picior plat (platfus) la ambele picioare, la piciorul drept prezintă o calcifiere a articulațiilor interfalangiene cu lipsă de mobilitate în flexie și extensie, hipotrofia mușchilor gambieri la ambele membre inferioare (Figurile 1, 2 și 3).

Semiologia este dominată de paraplegie spastică asociată cu crize epileptice și tulburări psihice. Pacienta prezintă modificări de comportament și este greu cooperantă.

Pe 3.03.2003 se operează la OD (ochiul drept) pentru cataractă: se practică extracția extracapsulară a cristalinului opacifiat și implant de cristalin artificial de +21Dsf în camera posterioară.

Intraoperator nu apar complicații.

Postoperator evoluția este bună, pacienta urmând ca după trei săptămâni să se prezinte la control în vederea corectării eventualei tulburări de refracție.

Particularitatea cazului este aceea că reprezintă un caz de cataractă congenitală parțială zonulară, în cadrul unui sindrom plurimalformativ, maladia Little, ce face parte din categoria sclerozelor cerebrale infantile.



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

Cataracta parțială a evoluat în timp spre o cataractă totală ce a necesitat intervenția chirurgicală.

DISCUȚII

Cazurile prezentate reprezintă forme de cataractă congenitală aparținând unor forme distincte etiologice.

Anamneza ne arată apartenența primului caz la forma de cataractă congenitală cu transmitere ereditară și a celui de-al doilea caz la forme de cataractă congenitală aparținând unui sindrom malformativ.

În primul caz se constată transmiterea aceluiași tip de cataractă (cataractă congenitală zonulară) la membrii familiei pe linie masculină.

Cel de-al doilea caz este mai rar întâlnit în patologia cataractei congenitale și a necesitat anestezie generală în vederea examinării oftalmologice.

BIBLIOGRAFIE

1. CERNEA P – *Tratat de oftalmologie*, Editura Medicală, București, 2002.
2. FODOR F, SIRETEANU LIANA – *Oftalmologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1981.
3. STÂNICA ADRIANA – *Cristalinul*, SC Polsib SA, Sibiu, 2001.
4. XXX – American Academy Of Ophthalmology, 1998-1999.



Vizita mare

Cu mulți ani în urmă, medicina internă era un domeniu bine stabilit, chiar dacă în cadrul colectivului existau și preocupări limitate în anumite sectoare. Se spunea atunci că este necesar ca medicul de salon, specialistul să intre la vizita de la ora 8, apoi la ora 9 intră la vizită medicul primar, ca la ora 10 să se facă vizita mare, cu participarea tuturor, condusă de obicei de șeful clinicii. Fără a respecta acest sistem nu poate trăi și exista spiritul clinicii, spunea profesorul Hațieganu.

Astăzi lucrurile s-au schimbat în multe aspecte. Datorită progreselor tehnice, au apărut supraspecializări în cadrul medicinei interne, internistul a fost nevoit să se intereseze în mod special de aspecte mai limitate.

Au apărut astfel medicina de organ (pneumologie, cardiologie, nefrologie, gastroenterologie, reumatologie, etc) și medicina de sisteme (diabetologie, alergologie și imunologie, reumatologie, boli de colagen). Baza a rămas medicina internă care abordează holistic pacientul și care este și suportul specialităților. În condițiile actuale, vizita specialistului, a medicului primar din diferitele specialități ar trebui să urmeze cursul propus de medicina clujeană, iar vizita generală să se facă pe toată clinica.

Părerea fiecărui specialist contribuie la înțelegerea holistică a problemelor bolnavului. Vizita generală, avându-l coordonator pe șeful clinicii, apreciază cu ajutorul colectivului de specialiști, în mod sintetic, fiecare bolnav sau problemă. Scopul vizitei mari este integrarea activității medicale, prin participarea întregului colectiv, fără orgolii și ambiții personale. Decizia finală în urma discuțiilor aparține specialistului

din sectorul unde este internat bolnavul. Medicul șef al clinicii este "primus inter pares" și are sarcina deloc ușoară să realizeze integrarea specialităților în interesul bolnavului, care trebuie privit ca un întreg dar și în interesul medicului care se poate instrui complex.

Este o adevărată artă să se păstreze un echilibru dinamic între membrii colectivului, care constituie "clinica".

Medicina internă, contestată în ultimul timp, are un rol deosebit să sintetizeze, să adapteze terapia la bolnavul tratat de specialiști.

Fără vizita mare o clinică nu poate să-și realizeze scopul pentru care a fost creată, atât în plan de asistență medicală, cât și în plan educativ. Așa cum spunea Hațieganu, fără vizita mare nu poate exista spiritul clinicii. Consider că acest aspect este valabil și în zilele noastre.

Există pentru bolnav pericolul generat de specializarea excesivă a medicilor. G.B. Show spunea: no man can be a *proe* specialist without being in the strict sens an idiot".

În opinia mea, scopul suprem al profesiei de medic este conform cu dictonul "*salus aegroti suprema lex*". Medicina din profesie devine tot mai mult o meserie și, mai rău, se transformă într-o afacere.

Vizita mare poate atenua, frâna această evoluție a medicinei actuale.

Situația actuală, când există clinica medicală, care are și departamente specializate, este încă favorabilă exercitării profesiei medicale. Totul depinde de modul în care se realizează vizita mare.

Prof. dr. Simion Cotoi

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 medicinei, 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 publicații 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, tabelele, 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 tabele, 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 tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie 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, abrevierea 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.

Ediția bibliografică 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, editori, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreffe 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). Fotografiele sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fondal, 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.

