

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 52
2006

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

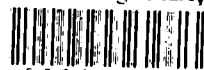


Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 6 8 3 4 *

Biblioteca Centrală

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 540139 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551. Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Conf. dr. Klara Brânzaniuc
Prorectori

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

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

Prof. dr. Gyöngyi Dudutz
Prof. dr. Galafton Oltean
Prof. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider - Timișoara
Prof. dr. Toru Schimizu - Sendai
Prof. dr. Nicole Berger - Lyon
Prof. dr. Benedek György - Szeged

Prof. dr. Angela Borda
Prof. dr. Carol Csédő
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobrea
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Stefan Hobai
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. dr. Monica Sabău
Prof. dr. Béla Szabo
Conf. dr. Tibor Szilágyi
Șef. lucr. dr. Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare: Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Leptin, adiponectin and ghrelin: their role in energy and glucose homeostasis
Diana Barb, C. Mantzoros 190

Unda T - de la aspectul normal la pseudonormalizare
M. Drăgan, D. Fărcaș, L. Cozlea 198

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Infecția cu Helicobacter Pylori – corelația cu afecțiunile preneoplazice și cancerul gastric
Alina Boeriu, Daniela Dobru, Simona Mureșan 211

Aspecte terapeutice în tumorile urologice avansate, în Clinica de Urologie Târgu-Mureș
R. Boja, V. Oșan, L. Schwartz, Orsolya Martha, O. Golea, C. Catarig, S. Nedelcu, O. Mătau, I.D. Muntoi, L. Vass, D. Nicolescu 216

Principii de dozare a agenților antimicrobieni în hemofiltrarea continuă veno-venoasă
Ioana Ghițescu, Sanda Maria Copotoiu, L. Azamfirei, Ruxandra Copotoiu 221

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. IV. Prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism și realizarea bibliotecilor de chimie combinatorială, asistată de calculator
N. Sánta, B. Tőkés, L. Ferencz 224

Chimia combinatorială - o nouă abordare eficientă în prospectarea modernă a medicamentelor. I. Bazele teoretice și experimentale
J. Szakács, N. Sánta, B. Tőkés, L. Ferencz 230

ARTICOLE ORIGINALE

Efectele acute ale unor medicamente hemoreologice asupra microcirculației la bolnavii cu trombangită obliterantă Cristina Chiorean, Katalin Mako, Z. Brassai, L. Cozlea	237
Anomalii ale metabolismului lipidic la pacienții cu insuficiență renală cronică G. Dogaru, Carmen Denise Căldăraru, Mirela Gliga, L. Mathé, Kincso Matyas	246
Depresia și anxietatea la copii cu boli maligne Adrienne Horvath, Maria Despina Baghiu, Adina Buculeu, Klara Agnes Budai	254
Peszticidek nanokapszulázási folyamatainak molekuláris modellezése. I. A kölcsönhatások molekulaszervezeti és energetikai tényezői L. Ferencz, B. Tókes, Réka Ferencz, Ágota Szilágyi, Julianna Harmath	258
Observații privind strategia terapeutică la bolnavi cu arteriopatie cronică în stadiile III și IV EF Fülöp, Emőke Fülöp	267
Evoluția pe termen lung a pacienților cu ablația nodului atrioventricular pentru tratamentul tahiaritmiilor atriale D. Dobreanu, S. Micu, Kincso Matyas, Oana Toma	270
Factori agravanți ai evoluției clinice a tuberculozei la copii Monica Sabău, Gabriela Jimboreanu, Monica Tarcea, Edith Ianoși, M. Gabor, Cristina Golea, E. Fekete	282
PREZENTARE DE CAZ	
Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică: asasinul misterios S. Micu, D. Dobreanu	287

Leptin, adiponectin and ghrelin: their role in energy and glucose homeostasis

Diana Barb^{1,2}, C. Mantzoros¹

Prevalența în creștere a obezității a avut ca rezultat intensificarea eforturilor de cercetare în vederea unei mai bune înțelegeri a controlului homeostaziei energiei precum și a reglării metabolismului și greutateii corporale. Atât stimuli centrali cât și periferici, ca de exemplu hormonii secretați în țesutul adipos și tractul gastrointestinal sunt implicați în controlul homeostaziei energiei. Lucrarea prezintă rolul a trei molecule recent descoperite și care joacă un rol important în homeostazia metabolismului și a energiei: leptina, adiponectina și ghrelină. Leptina este un hormon secretat de adipocit care inhibă apetitul și aportul alimentar acționând pe receptori specifici în hipotalamus prin care alterează funcții neuroendocrine, metabolismul și balanța energetică. Descoperirea și ulterior studierea fiziologiei leptinei la om a deschis și facilitat noi posibilități terapeutice pentru stări patologice asociate deficitului de leptină, incluzând aici deficiența congenitală de leptină, precum și unele forme de lipoatrofii și amenoree hipotalamică. Adiponectina, un alt hormon secretat de adipocit joacă un rol cheie în reglarea sensibilității la insulină având importante proprietăți anti-diabetice, antiinflamatoare și antiaterogenice. Într-adevar adiponectina pare să fie conexiunea între obezitatea de tip central și rezistența la insulină precum și stări patologice asociate insulinoresistenței cum sunt diabetul de tip 2, bolile cardiovasculare și unele forme de cancer. Ghrelină, o polipeptidă produsă în stomac transmite creierului informația derivată din tractul gastrointestinal și acționează pe anumiți neuroni hipotalamici în direcția stimulării apetitului și a aportului alimentar rezultând într-o balanță energetică pozitivă. În concluzie, se așteaptă ca descoperirea și studierea acestor molecule să furnizeze reale beneficii terapeutice în viitorul nu foarte îndepărtat. Cuvinte cheie: obezitate, homeostazie energetică, leptină, adiponectină, ghrelină

The increasing prevalence of obesity has resulted in intense research activities to better understand the control of energy homeostasis and the regulation of metabolism and body weight. Not only central but also peripheral signals, such as hormones secreted from the adipose tissue or gastrointestinal tract are involved in the regulation of energy homeostasis. This brief review discusses the role of three recently discovered molecules involved in metabolism and energy homeostasis: leptin, adiponectin, and ghrelin. Leptin is an adipocyte-secreted hormone that inhibits food intake by acting on specific hypothalamic leptin receptors to alter neuroendocrine function, metabolism and energy balance. The discovery of leptin and subsequent studies of leptin in human physiology have provided new opportunities for understanding and possibly treating disease states associated with leptin deficiency, including congenital leptin deficiency, lipodystrophy and hypothalamic amenorrhea. Adiponectin, another adipocyte-secreted hormone, plays a key physiologic role in regulating insulin sensitivity and has important anti-diabetic anti-atherogenic, anti-inflammatory properties. Thus, adiponectin appears to be a link between central obesity and insulin resistance-associated diseases such as diabetes, cardiovascular disease and cancer. Finally, ghrelin a peptide produced by the stomach, conveys to the brain gastrointestinal tract derived information on energy homeostasis and acts on hypothalamic neurons to stimulate appetite and food intake, and to decrease energy expenditure. The discovery and study of these molecules is expected to provide tangible benefits to patients in the not so distant future
Key words: obesity, energy homeostasis, leptin, adiponectin, ghrelin

A. INTRODUCTION

Obesity has become a public health problem due to its increasing prevalence and associated morbidity and mortality from cardiovascular disease, type 2 diabetes, and malignancies.^{1,2} It is anticipated that close to 50% of the US or close to 30% of the European population will be obese by the year 2030.³⁵ In parallel with the increasing prevalence of obesity, there has been a tremendous increase in research efforts to better understand energy balance and the regulation of metabolism and body weight.

Although a biologic basis for body fat regulation was first proposed more than 50 years ago, the hypothesis of an endocrine feedback loop regulating body weight remained elusive until the discovery of the adipocyte-secreted hormone leptin in 1994.¹⁰⁰ This discovery has dramatically changed our understanding of adipose tissue from that of an inert depot of energy storage to that of an active organ producing and secreting various molecules that regulate metabolism and energy homeostasis, such as leptin, adiponectin, and others.⁵¹ In addition, it was recently found that the gastrointestinal tract secretes molecules, which convey information on energy intake and balance (as an example ghrelin). Leptin and ghrelin act as mutual antagonists on hypothalamic neurons that regulate feeding behavior and energy homeostasis. Leptin inhibits food intake and causes a negative energy

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

²University of Medicine and Pharmacy, School of Medicine, Division of Endocrinology, Targu-Mures, MS, RO

Corresponding author: Christos S. Mantzoros, MD, DSc, Division of Endocrinology and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Avenue, ST 820, Boston, MA 02215; Email: c.mantzor@bidmc.harvard.edu, Phone: (617) 667-8630, Fax: (617) 667-8634

Table. Leptin, adiponectin and ghrelin: effects on energy homeostasis and insulin sensitivity

Molecule	Site of production	Circulating levels	Target Organ/Tissue	Effect on insulin sensitivity	Effect on energy expenditure	Other effects
Leptin	Adipose tissue	Increased in proportion to body fat	Hypothalamus (mainly ARC)	Increases insulin sensitivity	Increases energy expenditure	Stimulates reproductive and thyroid functions
	Hypothalamus, pituitary, placenta, gastric and mammary epithelia at very low levels	Increased in garden-variety obesity	Brainstem	Stimulates glucose uptake	Decreases appetite, food intake, and body weight	Stimulates immunity (Th1/Th2 balance)
			Peripheral organs	Stimulates fatty acid oxidation	Increases sympathetic activity (in rodents)	Inhibits bone formation (in rodents)
Adiponectin	Adipose tissue	Decreased in obesity, type 2 DM, CVD and malignancies	Hypothalamus (PVN nucleus)	Increases insulin sensitivity	Increases energy expenditure	Anti-inflammatory
			Muscle, liver and adipose tissue	Stimulates glucose uptake	ICV administration decreases body weight without affecting food intake	Anti-atherogenic
			Peripheral organs	Stimulates fatty acid oxidation Decreases gluconeogenesis		Cancer protective
Ghrelin	GI tract (primarily enterochromaffin cells of the stomach)	Increase acutely before each meal	Pituitary (GH-releasing cells)	May reduce insulin sensitivity	Decreases energy expenditure	Increases gastric motility and acid secretion
		Decreased in obesity	Hypothalamus (mainly NPY and AGRP neurons)	Increases GH release and inhibits insulin secretion	Increases appetite and stimulates food intake Reduces thermogenesis	Reduces locomotor activity

AGRP, agouti related protein; ARC, arcuate; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; GI, gastrointestinal; GH, growth hormone; ICV, intracerebroventricular; NPY, neuropeptide Y; PVN, paraventricular nucleus; Th, helper T cell

balance whereas ghrelin, a peptide produced by the stomach, increases appetite and stimulate food intake causing a positive energy balance⁵² (see Table 1). Leptin, adiponectin and ghrelin: effects on energy homeostasis and insulin sensitivity).

In the currently accepted model of energy homeostasis peripheral signals, such as hormones secreted from the adipose tissue or gastrointestinal tract, are received and integrated by the central nervous system together with visual stimuli, smell, social habits and behavior, with the final purpose to adjust food intake to energy expenditure. These peripheral signals from adipose tissue and other organs are not only processed centrally in the brain to control body weight and metabolism, but may also influence other physiological functions, such as the neuroendocrine and reproductive systems. A better understanding of the mechanisms and factors affecting energy homeostasis will hopefully lead to effective treatments for the control of metabolism and obesity.

B. LEPTIN

Leptin (from the greek word leptos, meaning thin), a 167-amino-acid protein and the product of the obese (*ob*) gene¹⁰⁰ is the prototype adipocyte-secreted hormone (adipokine). Leptin is produced predominantly by the fat cells of the adipose tissue but is also expressed at very low levels in the hypothalamus, pituitary, placenta, skeletal muscle, and gastric and mammary epithelia.⁶⁸ Leptin is found in the peripheral circulation in both a free and a bound form with total leptin levels being directly proportional to fat mass³¹; the free form crosses the blood-brain barrier and binds to a specific leptin / class 1 cytokine receptor (also known as ObRb) to activate the Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway⁹; Leptin binding to the functional leptin receptor is thought to convey information to the central nervous system regarding the amount of energy stored in adipose tissue as well as acute changes in caloric intake.⁶ In addition, leptin binding to ObRb involves several other signal transduction pathways, i.e. AMPK (5'AMP-activated protein kinase), PI3K (phosphatidylinositol 3'-kinase)/AKT and MAPK (mitogen-activated protein kinase) in central and peripheral tissues.¹² Leptin receptors are highly expressed in the arcuate, dorsomedial, and ventromedial hypothalamic nuclei, but also present in other hypothalamic and brainstem areas.² Activation of hypothalamic receptors increases the levels of anorectic peptides, such as alpha-melanin-stimulating hormone (α -MSH) derived from proopiomelanocortin (POMC) and cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART), and directly suppresses the production of orexigenic peptides neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AGRP) in the arcuate nucleus, resulting in inhibition of appetite.² Studies in rodents have also shown that leptin binding to hypothalamic receptors results in increased sympathetic activity, which stimulates free fatty acid oxidation and thermogenesis in brown adipose tissue,

favoring energy expenditure.^{25,43} Leptin also alters glucose metabolism and stimulates lipolysis through central and peripheral pathways involving AMPK (3).

Studies in mice initially, and later in humans have demonstrated that leptin is directly involved in the regulation of energy homeostasis by signaling adequacy of energy stores to the brain.^{15,100} Mutations in the obese (*ob*) gene (leptin gene) as well as the diabetes (*db*) gene (leptin receptor gene), result in morbid obesity and diabetes, while administration of leptin to leptin deficient (*ob/ob*) mice led to dramatic weight loss.^{33,100} Early hopes that leptin would provide a "magic cure" for the treatment of human obesity soon led to disappointment, however, with the discovery that the majority of obese individuals have high circulating leptin levels and do not respond to exogenously administered leptin. Thus, diet-induced obese mice, the mouse model of obesity which most closely corresponds to garden variety obesity in humans, are do not significantly lose weight after leptin administration, indicating that these hyperleptinemic mice are leptin resistant, probably due to post-receptor defects.⁴⁰ Similarly, only a distinct minority of morbidly obese human subjects have congenital leptin deficiency (5-6%) due to mutations of the *ob* gene, which result in hyperphagia and early-onset, rapid weight gain, obesity and insulin resistance³¹ and respond to administration of exogenous leptin with normalization of their hyperphagia, decreased caloric intake and a significant loss of fat mass.³¹ Leptin receptor gene mutations have also been reported, which, similar to leptin gene defects, are very rare and manifest clinically with hyperphagia and extreme obesity, as well as hypogonadotropic hypogonadism, growth delay and secondary hypothyroidism.¹⁹

Although exogenous leptin administration is an effective treatment resulting in significant weight loss in obese leptin-deficient subjects, the majority of the cases of human obesity do not respond to leptin therapy. It is now known that common obesity is associated with increased leptin production and secretion from adipocytes as well as high circulating leptin levels, features which are consistent with a leptin-resistant state.^{21,51} Although the exact mechanisms of this resistance remain unclear, several mechanisms have been proposed including defective transport of leptin across the blood brain barrier into the brain, and/or reduced hypothalamic intracellular leptin signaling defects, or induction of leptin signaling specific inhibitors.^{9,69}

It has now become clear, that leptin has a very important role to play at the other end of the spectrum - in energy-deficiency states, where it may be functioning as a signal of energy sufficiency.¹⁷ Physiology studies in animal models and observational studies in humans have provided evidence for a role for leptin in regulating the neuroendocrine, reproductive, immunological and cardiovascular systems, in energy-deficient states.¹⁰ Leptin deficient mice and humans fail to go through puberty and leptin administration reverses this abnormality.³¹ Decreased leptin levels

found in food deprivation states are responsible for the starvation-induced suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, as well as changes in the function of other neuroendocrine axes in humans.¹⁵ Thus, decreased leptin levels during fasting/starvation are associated with increased activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cortisol secretion. As an example, extremely thin women with hypothalamic amenorrhea have low leptin levels^{57,65}, and exogenous leptin administration normalizes their neuroendocrine and reproductive function i.e. a return of ovulatory menstrual cycles.⁹² Thus, it seems that leptin may act as the critical link between adipose tissue and hypothalamic centers regulating energy homeostasis as well as the reproductive system, i.e. a link indicating whether adequate energy reserves are present for normal reproductive function (16). Further larger trials are needed to conclusively prove whether leptin replacement treatment can ameliorate or treat infertility as well as the neuroendocrine and immune abnormalities in women with hypothalamic amenorrhea.^{14,16}

In addition to signaling in the central nervous system, leptin also acts in the periphery and has a role in regulating insulin action and lipid metabolism.^{9,28,43} especially in states associated with leptin deficiency. The most common conditions associated with insulin resistance and low circulating leptin levels described, are the congenital and acquired lipodystrophies; in these conditions depletion of subcutaneous tissue causes relative leptin deficiency (leptin levels below the expected range). Uncontrolled studies of leptin administration to individuals with congenital lipodystrophy syndromes demonstrate a marked improvement in insulin resistance, lipid profile and intrahepatic and intramuscular fat deposition as well as a dramatic reduction in glycosylated hemoglobin by 3.5%.⁴⁹ However, in acquired HIV associated lipodystrophy with leptin deficiency, leptin administration resulted only in a moderate improvement in insulin resistance and lipid levels and a reduction in truncal but not peripheral fat.⁵⁸ Finally, in the common form of insulin resistance associated with obesity, leptin appears to have a minor effect on insulin sensitivity (0.5% decrease in glycosylated hemoglobin) only when supraphysiological doses are used.¹²

Other peripheral effects of leptin include direct regulation of immune function, hematopoiesis, angiogenesis⁶⁴ as well as direct and indirect effects on bone metabolism⁶¹ (see also Table 1). Taken together, these observations suggest that leptin is a significant player in the regulation of energy balance and a critical signal regulating neuroendocrine functions in humans. A better understanding of the pathogenesis of leptin resistance in humans may open new pathways for the treatment of obesity.

C. ADIPONECTIN

Adiponectin (Acrop30, apM1 protein, adipoQ, or GBP28) is a 248 amino acid protein discovered simultaneously by four different research groups in the

mid-1990s.^{47,59,72,84} Adiponectin is produced and secreted by differentiated adipocytes and represents one of the most abundant serum proteins with serum concentrations >1000 times the concentration of other polypeptide hormones.³ Adiponectin exists and circulates in tightly associated trimers that form dimers (hexamers) and higher order oligomers - high molecular weight (HMW) complexes.^{59,84} Most active adiponectin appears to exist in the form of HMW complex in plasma.^{50,84} Two putative adiponectin receptors have been recently cloned⁹⁴; adiponectin receptor 1 (AdipoR1) is expressed ubiquitously, but most abundantly in skeletal muscle and has a high affinity for globular adiponectin and a very low affinity for full-length adiponectin, whereas adiponectin receptor 2 (AdipoR2) is found predominantly in the liver and has an intermediate affinity for both globular and full-length adiponectin.⁹⁴ Recent studies demonstrate presence of both AdipoR1 and AdipoR2 in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus, amygdale, area postrema and periventricular areas raising the possibility that adiponectin, similarly to leptin could also act centrally.³

Circulating adiponectin levels decrease with increasing adiposity and increases with prolonged weight reduction.⁵⁰ In humans, prolonged caloric restriction resulting in weight loss increases adiponectin levels^{56,64}; additionally, daily caloric intake, macronutrient intake, and high fat intake do not correlate with and do not affect circulating adiponectin levels, but a mediterranean type diet which has beneficial effects on morbidity and mortality increases adiponectin levels.^{62,79,98}

Although its role has not been fully established, there is tremendous research evidence that adiponectin regulates insulin sensitivity, inflammation and plays a role in atherosclerosis. Initial animal studies showed that adiponectin-knockout mice develop insulin resistance, glucose intolerance, hyperlipidemia and have increased susceptibility to vascular injury while adiponectin treatment improves their insulin resistance and vascular abnormalities.^{56,60} In addition, lipotrophic and obese mice have low adiponectin levels and insulin resistance, which improves partially after exogenous adiponectin administration.⁹⁶ Moreover, reduction of circulating adiponectin levels parallels the development of the metabolic syndrome in a longitudinal study of non-human primates.⁴⁵ Studies in humans have provided accumulating evidence that adiponectin levels, independently from body mass index (BMI), correlate negatively with fasting glucose, insulin, and insulin resistance and positively with insulin sensitivity.^{20,37} Adiponectin levels are low in obese and type 2 diabetics, and increase with improved insulin sensitivity after weight reduction or treatment with insulin-sensitizing drugs, thiazolidindiones.⁴⁴ The later involves an increase in total as well as HMW adiponectin, the oligomer that is believed to be the more closely related to insulin sensitivity in humans.⁷⁸ The adiponectin gene has the same location with one of the diabetes susceptibility genes on chromosome 3q27⁹⁴ and longitudinal studies

have shown that human subjects with lower baseline adiponectin levels and / or variations at the adiponectin locus (i.e. certain adiponectin gene polymorphisms) are more likely to develop type II diabetes, independently of their adiposity.^{30,35,37} Taken together, all these findings show that adiponectin represents a link between obesity and insulin resistance, and possibly other metabolic abnormalities associated with obesity.

Adiponectin improves insulin sensitivity through multiple cellular and molecular mechanisms, which are not entirely known at present. Adiponectin stimulates AMPK, which, in turn, phosphorylates several intracellular proteins and thereby enhances insulin-stimulated glucose uptake into fat and skeletal muscle, suppresses hepatic glucose production, and stimulates fatty acid oxidation.^{4,93} In addition, adiponectin activates p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) which in conjunction with AMPK seems to be involved in the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)α by adiponectin in muscle cells.^{94,95} By increasing fatty acid oxidation, adiponectin decreases circulating free fatty acids, resulting in improved insulin action and this may as well lead to a favorable lipid profile. Interestingly, studies in rodents have revealed that peripheral adiponectin administration increases energy expenditure by stimulating free fatty acid oxidation and glucose uptake, and reduces body weight and visceral adiposity without affecting energy intake.^{34,63} In accordance to this observation, administration of adiponectin centrally increases energy expenditure by recapitulating the peripheral actions to increase fatty acid oxidation and insulin sensitivity but in contrast to leptin does not affect feeding.⁴¹ However, similar to leptin, adiponectin seems to require the central melanocortin pathway to elicit its actions on energy homeostasis.³

Adiponectin may also have important anti-inflammatory and atheroprotective effects by inhibiting production and action of several inflammatory factors involved in atherosclerosis^{60,75,77} it also suppresses monocyte adhesion and macrophage transformation to foam cells within the vascular wall^{75,76,99} and inhibits growth factors-induced smooth muscle cell proliferation in the vascular wall⁵; finally, by increasing nitric oxide (NO) production in endothelial cells adiponectin promotes vasodilation.¹⁸ Thus, adiponectin's involvement in cardiovascular disease is multifactorial, including its effects on risk factors such as insulin resistance and dyslipidemia, in addition to its direct effects on the vascular system.

Furthermore, in addition to its role in glucose homeostasis, metabolism and atherogenesis, adiponectin may also provide a link between obesity and cancer.⁷ Adiponectin receptors are expressed by breast, prostate and hepatocellular carcinoma cells.⁶⁶ Recently, adiponectin has been shown to be a direct inhibitor of angiogenesis *in vitro* as well as *in vivo*.¹¹ *In vitro* treatment of acute myelomonocytic leukemia cell lines with adiponectin suppressed the growth and induced apoptosis of myelomonocyte cells⁹⁹ and *in vivo* intratumoral administration of murine adiponectin

resulted in significant suppression of a hypervascular tumor (T241 fibrosarcoma) growth.¹¹ Epidemiological evidence also suggests that adiponectin may play an important role in carcinogenesis, independently of other known risk factors for cancers.^{26,38,61,67,80} Circulating adiponectin levels are inversely associated with risk for endometrial^{26,80}, breast^{61,67}, prostate^{32,38}, gastric⁴⁸ and colorectal cancer⁹¹. Potential mechanisms for a cancer protective role of adiponectin may involve its anti-diabetic actions and increasing whole body insulin sensitivity, as well as its anti-inflammatory and anti-angiogenic effects and possibly direct effects on cancer cells, by activating specific signaling pathways downstream of adiponectin receptors, which may restrict cancer cell proliferation (i.e. AMPK).⁷ Large prospective studies as well as mechanistic studies to prove adiponectin's role in cancer pathogenesis are needed.

D. GHRELIN

Ghrelin is a 28-amino acid lipophilic peptide, originally discovered by Kojima and co-workers in 1999 during their search for an endogenous growth hormone secretagogue.⁵² Ghrelin is expressed primarily in specialized enterochromaffin cells or X/A-like cells, with the highest expression in the stomach.⁵² In addition, ghrelin-immunoreactive cells are also found in the intestine with their concentration gradually decreasing from the duodenum to colon but also in pancreatic islets, brain and kidney.⁵³ Ghrelin-producing neurons are mainly located in the hypothalamic arcuate nucleus⁵², but also in previously uncharacterized neurons adjacent to the third ventricle which send efferent fibers to neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AGRP) neurons.²²

Ghrelin binding to the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R), a typical G protein-coupled receptor expressed predominantly in the growth hormone-releasing somatotroph cells of the pituitary gland, results in increased intracellular calcium via activation of the phospholipase C pathway.^{39,46} Ghrelin acts synergistically with the growth hormone releasing hormone (GHRH) to stimulate the release of growth hormone from the pituitary in a dose-dependent manner. Ghrelin has also a weak PRL and ACTH-releasing activity, and more importantly ghrelin can modulate GnRH pulses, possibly being one of the signals that turn off gonadal axis during starvation.⁸⁸

Serum levels of ghrelin depend on the state of nutrition being decreased in obesity⁹⁰, but elevated in anorexia nervosa⁷⁴ or cachexia.⁷¹

In normal humans, plasma ghrelin levels rise shortly before each meal¹³ and fall to minimum levels 1 h after feeding. This fall in ghrelin levels after a meal is correlated with insulin peak, suggesting that insulin may be a negative regulator of ghrelin secretion in the postprandial state.^{70,82,85} In contrast, the normal, meal-related fluctuations in ghrelin levels are absent or blunted in obese humans³⁹, a fact that has been proposed to contribute to the development of their obesity. Obese

patients who undergo gastric bypass surgery have markedly suppressed ghrelin levels, that could contribute to the weight-reducing and maintaining effects of this procedure.²⁴ Although recent human data has demonstrated an inverse and independent of adiposity correlation between ghrelin and leptin, recombinant human leptin administration to healthy humans did not regulate circulating ghrelin over several hours to a few days suggesting that the leptin and ghrelin systems function independently of each other.¹³

The interest for ghrelin in the area of energy homeostasis arises with the observation that in addition to being a potent growth hormone secretagogue, ghrelin is a potent appetite stimulant.⁵² When administered by intracerebroventricular injection or peripherally, ghrelin increases food intake and body weight, decreases fat utilization and energy expenditure.^{23,73,49,93} by activating regions of primary importance in the regulation of feeding, stimulating the release of the orexigenic peptides NPY and AGRP⁷³; in addition ghrelin increases gastric acid output in a dose-dependent manner possibly by activating neurons of the solitary tract nucleus and the dorsomotor nucleus of vagus.²⁷ The latter may sustain a role for ghrelin in central regulation of gastric acid secretion and gastric motility via vagal cholinergic pathways.²⁷

Genetic manipulation of ghrelin and GHS-R, however, in contrast to predictions made from the pharmacology of ghrelin, showed that deletion of ghrelin or ghrelin action impairs neither growth nor appetite.⁴⁶ As an example, ghrelin-null mice are neither anorexic nor dwarfs and display normal responses to starvation and diet-induced obesity⁴⁶, suggesting that ghrelin is not critically required for viability, fertility, growth, appetite or fat deposition. This observation has questioned ghrelin's importance in the physiology of energy homeostasis. However, recent studies in a genetic model of leptin (ob/ob) and ghrelin deficient mice have shown that when ghrelin is deleted, although hyperphagia and obesity were not affected, insulin secretion and peripheral insulin sensitivity and thus glucose levels were improved, suggesting at least in this model a role for ghrelin in regulating glucose homeostasis.⁴⁷ These effects on glucose levels were not related to changes in food intake or weight, suggesting that ghrelin may have unique actions on key components of glucose homeostasis.⁴⁷ The authors further demonstrate that ablation of ghrelin reduces expression of uncoupling protein 2 (Ucp2) mRNA in the pancreas, a mitochondrial inner membrane protein, increased levels of which decrease ATP levels in pancreatic islet cells, reduce closure of glucose-stimulated ATP-sensitive potassium channels, and thus inhibit glucose-stimulated insulin secretion. Blocking of Ucp2 contributes toward enhanced glucose-induced insulin secretion. Hence, ghrelin may control glucose homeostasis by regulating pancreatic and possibly other peripheral tissue Ucp2 expression and insulin sensitivity.⁴⁷

Finally, in relation to potential clinical applications of ghrelin, it has been suggested that blocking or neutralizing ghrelin action may prove to be a

reasonable pharmacological approach to reverse a chronically positive energy balance, such as in obesity, but since ghrelin deletion does not seem to affect body weight, antagonists of ghrelin may not prove to be very successful antiobesity agents.⁴⁶ However, ghrelin antagonists may still play a role in insulin resistance or type 2 diabetes associated with obesity, by increasing insulin secretion and action.⁴ In addition, exploring its orexigenic activity for the treatment of eating disorders such as anorexia nervosa or replacement of ghrelin in ghrelin deficient states like cachexia or other catabolic states could be a treatment option at this other end of the spectrum of energy homeostasis.

E. CONCLUSION

In summary, leptin and adiponectin have provided novel insights into the complex and important regulatory functions of adipose tissue, whereas ghrelin provides an insight into the endocrine function of the gut. Synthetic analogs, agonists or antagonists, are expected to be developed by the pharmaceutical industry for the management of states of energy excess such as obesity and type 2 diabetes, as well as states of energy deficiency such as anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea.

REFERENCE LIST

1. *Overweight, obesity, and health risk*, National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, Arch Intern Med, 2000, 160:898-904.
2. AHIMA RS - *Central actions of adipocyte hormones*, Trends Endocrinol Metab, 2005, 16:307-313.
3. AHIMA RS - *Adipose tissue as an endocrine organ*, Obesity (Silver Spring), 2006, 14, Suppl 5:242S-249S.
4. AHIMA RS - *Ghrelin—a new player in glucose homeostasis?* Cell Metab, 2006, 3:301-302.
5. ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N ET AL - *Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell*, Circulation, 2002, 105:2893-2898.
6. AUWERX J, STAELS B - *Leptin*, Lancet, 1998, 351:737-742.
7. BARB D, PAZAITOU-PANAYIOTOU K, MANTZOROS CS - *Adiponectin: a link between obesity and cancer*, Expert Opin Investig Drugs, 2006, 15:917-931.
8. BERG AH, COMBS TP, DU X ET AL - *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*, Nat Med, 2001, 7:947-953.
9. BJORBAEK C, KAHN BB - *Leptin signaling in the central nervous system and the periphery*. Recent Prog Horm Res, 2004, 59:305-331.
10. BLUHER S, MANTZOROS CS - *The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans*. J Nutr. 2004, 134:2469S-2474S.
11. BRAKENHIELM E, VEITONMAKI N, CAO R ET AL - *Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis*. Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2004, 101:2476-2481.
12. BRENNAN AM, MANTZOROS CS - *Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology—emerging clinical applications*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006, 2:318-327.
13. CHAN JL, BULLEN J, LEE JH, ET AL - *Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects*. 2004, J Clin Endocrinol Metab 89:335-343.

14. CHAN JL, BULLEN J, STOYNEVA V ET AL - Recombinant methionyl human leptin administration to achieve high physiologic or pharmacologic leptin levels does not alter circulating inflammatory marker levels in humans with leptin sufficiency or excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:1618-1624.
15. CHAN JL, HEIST K, DEPAOLI AM ET AL - The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003, 111:1409-1421.
16. CHAN JL, MANTZOROS CS - Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. 2005, *Lancet* 366:74-85.
17. CHAN JL, MANTZOROS CS - Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005, 366:74-85.
18. CHEN H, MONTAGNANI M, FUNAHASHI T, ET AL - Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 2003, 278:45021-45026.
19. CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N ET AL - A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998, 392:398-401.
20. CNOF M, HAVEL PJ, UTZSCHNEIDER KM ET AL - Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003, 46:459-469.
21. CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML ET AL - Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996, 334:292-295.
22. COWLEY MA, SMITH RG, DIANO S ET AL - The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003, 37:649-661.
23. CUMMINGS DE, PURNELL JQ, FRAYO RS ET AL - A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50:1714-1719.
24. CUMMINGS DE, WEIGLE DS, FRAYO RS ET AL - Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002, 346:1623-1630.
25. CUSIN I, ZAKRZEWSKA KE, BOSS O ET AL - Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes*, 1998, 47:1014-1019.
26. DAL MASO L, AUGUSTIN LS, KARALIS A - Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:1160-1163.
27. DATE Y, NAKAZATO M, MURAKAMI N ET AL - Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001, 280:904-907.
28. DOH KO, PARK JO, KIM YW ET AL - Effect of leptin on insulin resistance of muscle - direct or indirect? *Physiol Res*, 2006, 55: 413-419
29. ENGLISH PJ, GHATEI MA, MALIK IA ET AL - Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:2984.
30. FARAJ M, HAVEL PJ, PHELIS S ET AL - Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:1594-1602.
31. FAROOQI IS, O'RAHILLY S - Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 2004, 59:409-424.
32. FREEDLAND SJ, SOKOLL LJ, PLATZ EA ET AL - Association between serum adiponectin, and pathological stage and grade in men undergoing radical prostatectomy. *J Urol*. 2005, 174:1266-1270.
33. FRIEDMAN JM, LEIBEL RL - Tackling a weighty problem. 1992, *Cell* 69:217-220.
34. FRUEBIS J, TSAO TS, JAVORSCHI S ET AL - Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2001, 98:2005-2010.
35. FUMERON F, AUBERT R, SIDDIQ A ET AL - Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes*, 2004, 53:1150-1157.
36. GAVRILA A, CHAN JL, YIANNAKOURIS N ET AL - Serum adiponectin levels are inversely associated with central fat distribution and estrogen levels but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:4823-4831.
37. GAVRILA A, PENG CK, CHAN JL ET AL - Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2838-2843.
38. GOKTAS S, YILMAZ MI, CAGLAR K ET AL - Prostate cancer and adiponectin. *Urology*, 2005, 65:1168-1172.
39. GUAN XM, YU H, PALYHA OC ET AL - Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997, 48:23-29.
40. HALAAS JL, BOOZER C, BLAIR-WEST J ET AL - Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*, 1997, 94:8878-8883.
41. HAMRICK MW - Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. *J Bone Miner Res*, 2004, 19:1607-1611.
42. HASLAM DW, JAMES WP - Obesity. *Lancet*, 2005, 366:1197-1209.
43. HAVEL PJ - Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl 1:S143-S151.
44. HOTTA K, FUNAHASHI T, ARITA Y ET AL - Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:1595-1599.
45. HOTTA K, FUNAHASHI T, BODKIN NL ET AL - Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001, 50:1126-1133.
46. HOWARD AD, FEIGHER SD, CULLY DF ET AL - A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 1996, 273:974-977.
47. HU E, LIANG P, SPIEGELMAN BM - AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996, 271:10697-10703.
48. ISHIKAWA M, KITAYAMA J, KAZAMA S ET AL - Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin.Cancer Res*, 2005, 11:466-472.
49. JAVOR ED, COCHRAN EK, MUSSO C ET AL - Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes*, 2005, 54:1994-2002.
50. KADOWAKI T, YAMAUCHI T - Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005, 26:439-451.
51. KERSHAW EE, FLIERJS - Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2548-2556.
52. KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y ET AL - Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402:656-660.
53. KOJIMA M, KANGAWA K - Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 2005, 85:495-522.
54. KONDO H, SHIMOMURA I, MATSUKAWA Y ET AL - Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002, 51:2325-2328.
55. KOPELMAN PG - Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000, 404:635-643.
56. KUBOTA N, TERAUCHI Y, YAMAUCHI T ET AL - Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002, 277:25863-25866.
57. LAUGHLIN G A, YEN SS - Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:318-321.

58. LEE JH, CHAN JL, SOURLAS E ET AL - *r-metHuLeptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipodystrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy (HAART)*. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:2605-2611.
59. MAEDA K, OKUBO K, SHIMOMURA I ET AL - *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. Biochem Biophys Res Commun. 1996, 221:286-289.
60. Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al - *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30*. Nat Med, 2002, 8:731-737.
61. MANTZOROS C, PETRIDOU E, DESSYPRIS N ET AL - *Adiponectin and breast cancer risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89:1102-1107.
62. MANTZOROS CS, WILLIAMS CJ, MANSON JE ET AL - *Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women*. Am J Clin Nutr, 2006, 84:328-335.
63. MASAKI T, CHIBA S, YASUDA T ET AL - *Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice*. Diabetes 2003, 52:2266-2273.
64. MATARESE G, MOSCHOS S, MANTZOROS CS - *Leptin in immunology*. J Immunol, 2005, 174:3137-3142.
65. MILLER KK, PARULEKAR MS, SCHOENFELD E ET AL - *Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:2309-2312.
66. MIYAZAKI T, BUB JD, UZUKI M ET AL - *Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3*. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 333:79-87.
67. MIYOSHI Y, FUNAHASHI T, KIHARA S ET AL - *Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk*. Clin Cancer Res, 2003, 9:5699-5704.
68. MOSCHOS S, CHAN JL, MANTZOROS CS - *Leptin and reproduction: a review*. Fertil Steril, 2002, 77:433-444.
69. MUNZBERG H, BJORNHOLM M, BATES SH, MYERS MG JR - *Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance*. Cell Mol Life Sci, 2005, 62:642-652.
70. MURDOLO G, LUCIDI P, DI LORETO ET AL - *Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans*. Diabetes, 2003, 52:2923-2927.
71. NAGAYA N, UEMATSU M, KOJIMA M ET AL - *Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors*. Circulation, 2001, 104:2034-2038.
72. NAKANO Y, TOBE T, CHOI-MIURA ET AL - *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma*. J Biochem (Tokyo), 1996, 120:803-812.
73. NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y ET AL - *A role for ghrelin in the central regulation of feeding*. Nature, 2001, 409:194-198.
74. OTTO B, CUNTZ U, FRUEHAUF E ET AL - *Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa*. Eur J Endocrinol, 2001, 145:669-673.
75. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y ET AL - *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin*. Circulation, 1999, 100:2473-2476.
76. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y ET AL - *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. Circulation, 2001, 103:1057-1063.
77. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y ET AL - *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway*. Circulation, 2000, 102:1296-1301.
78. PAJVANI UB, HAWKINS M, COMBS TP ET AL - *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity*. J Biol Chem, 2004, 279:12152-12162.
79. PEAKE PW, KRIKETOS AD, DENYER GS ET AL - *The postprandial response of adiponectin to a high-fat meal in normal and insulin-resistant subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27:657-662.
80. PETRIDOU E, MANTZOROS C, DESSYPRIS N ET AL - *Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece*. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:993-997.
81. QI Y, TAKAHASHI N, HILEMAN SM ET AL - *Adiponectin acts in the brain to decrease body weight*. Nat Med, 2004, 10:524-529.
82. SAAD MF, BERNABA B, HWU CM ET AL - *Insulin regulates plasma ghrelin concentration*. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:3997-4000.
83. SATOH N, OGAWA Y, KATSUURA G ET AL - *Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system*. Neurosci Lett, 1998, 249:107-110.
84. SCHERER PE, WILLIAMS S, FOGLIANO M ET AL - *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. J Biol Chem, 1995, 270:26746-26749.
85. SOULE S, PEMBERTON C, HUNT P ET AL - *Prandial regulation of ghrelin secretion in humans: does glucagon contribute to the preprandial increase in circulating ghrelin?* Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63:412-417.
86. SUN Y, AHMED S, SMITH RG - *Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite*. Mol Cell Biol, 2003, 23:7973-7981.
87. SUN Y, ASNICAR M, SAHA PK ET AL - *Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice*. Cell Metab, 2006, 3:379-386.
88. TENA-SEMPERE M - *Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function*. Growth Horm IGF Res, 2005, 15:83-88.
89. TSCHOP M, SMILEY DL, HEIMAN ML - *Ghrelin induces adiposity in rodents*. Nature, 2000, 407:908-913.
90. TSCHOP M, WEYER C, TATARANNI PA ET AL - *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. Diabetes, 2001, 50:707-709.
91. WEI EK, GIOVANNUCCI E, FUCHS CS ET AL - *Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study*. J Natl Cancer Inst, 2005, 97:1688-1694.
92. WELT CK, CHAN JL, BULLEN J ET AL - *Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea*. N Engl J Med, 2004, 351:987-997.
93. WREN AM, SMALL CJ, WARD HL ET AL - *The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion*. Endocrinology, 2000, 141:4325-4328.
94. YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y ET AL - *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects*. Nature, 2003, 423:762-769.
95. YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y ET AL - *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. Nat Med, 2002, 8:1288-1295.
96. YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H ET AL - *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. Nat Med, 2001, 7:941-946.
97. YANG WS, LEE WJ, FUNAHASHI T ET AL - *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin*. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:3815-3819.
98. YANNAKOULIA M, YIANNAKOURIS N, BLUHER S ET AL - *Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:1730-1736.
99. YOKOTA T, ORITANI K, TAKAHASHI I ET AL - *Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages*. Blood, 2000, 96:1723-1732.
100. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M ET AL - *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994, 372:425-432.

Unda T - de la aspectul normal la pseudonormalizare

M. Drăgan¹, D. Fărcaș¹, L. Cozlea¹

Conform concepției clasice vectorii undei T ar fi în exclusivitate vectori de repolarizare ce ar lua naștere din cauza repolarizării mai întârziate a straturilor subendocardice supuse presiunii intracavitare crescute în raport cu straturile subepicardice.

Actualmente se consideră că înscrisura undei T corespunde unui moment de surnație vectorială, când miocardul ventricular este împărțit în teritorii complet sau parțial repolarizate și teritorii depolarizate.

Studii teoretice și experimentale sugerează că repolarizarea ventriculară s-ar produce într-un mod nelinier și inhomogen. Drept consecință, măsurătorile spațiale ale repolarizării care au luat în considerare complexitatea undei T utilizând vectorul (axa) acesteia au demonstrat utilitatea și acuratețea acestui marker ECG de suprafață.

Devierile spațiale ale axei undei T, măsurabile și reproductibile, susțin utilizarea ei în cercetările clinice și epidemiologice.

Normalizarea undelor T inversate (pseudonormalizarea) poate apărea atât la pacienții coronarieni cât și la cei cu patologie cardiacă noncoronariană sau extracardiacă. Detectarea pseudonormalizării undelor T în ariile cu cicatrice postinfarct pare să fie o metodă accesibilă de primă linie pentru identificarea atât a rezervelor microcirculației coronariene cât și a miocardului viabil.

Cuvinte cheie: unda T, repolarizare, vector, pseudonormalizare, miocard viabil

According to the classic conception, the T-wave vectors would be exclusively repolarization vectors that appear because of the delayed repolarization of the subendocardic layers, exposed to an increased intracavitary pressure comparing to the subepicardic layers.

Nowadays it is considered that the inscription of the T wave is corresponding to a moment of vectorial summation, when the ventricular myocardium is split into completely or partly repolarized and depolarized territories.

Theoretical and experimental studies suggest that ventricular repolarization occurs in a nonlinear and inhomogeneous fashion. As a consequence, spatial measures of repolarization that take into account T-wave complexity using the T-wave vector (axis) should be more accurate and useful surface ECG markers.

Spatial T-wave axis deviation, with its good measurement and repeatability properties, supports its use in clinical and epidemiological research

Normalization of inverted T waves (pseudonormalization) may appear either in ischemic heart disease patients or in patients with noncoronary cardiac pathology or extracardiac pathology. The detection of T waves pseudonormalization in the postinfarction areas seems to be an accessible first line method for the identification of coronary microcirculation reserves and of the viable myocardium.

Key words: T-wave, repolarization, vector, pseudo-normalization, viable myocardium

E

lemente de electrofiziologie celulară

Compoziția diferită a mediului intra- și extracelular și caracterul de membrană semipermeabilă al membranei celulare, face ca sarcinile electrice să fie repartizate inegal de cele două părți ale membranei celulare, atât în timpul repausului, cât și al activității specifice a celulei.⁶⁴

În repaus (diastolă) există un potențial (transmembranar) de repaus, interiorul celulei fiind electronegativ (-80 → -90 mV) în raport cu exteriorul celulei, acesta din urmă fiind considerat ca având un potențial de reper (nivel zero relativ). Potențialul de repaus este o formă specială a potențialului de difuziune și de membrană. El depinde în mod net predominant de

gradientul (diferența) de concentrație, de o parte și de alta a membranei, a ionilor de K.

În timpul activității specifice a celulei (fibre) determinată de mișcări ionice transmembranare complexe, la care participă diverse canale ionice, porți, curenți și pompe transportoare, se produce o modificare importantă a potențialului membranei celulare: potențialul de acțiune. Potențialul interiorului celulei devine electropozitiv (+31 mV), amplitudinea de ansamblu a potențialului de acțiune având deci aproximativ 120 mV. Deoarece în timpul activității specifice se pierde polarizarea de repaus a membranei - care corespunde echilibrului electric de fond - procesul se numește depolarizare.⁶⁴

Urmează apoi o revenire progresivă spre nivelul zero și apoi spre valoarea inițială de repaus a potențialului intracelular (-90mV); acest proces de reîntoarcere la polaritatea echilibrului electric de fond se numește repolarizare.

¹Clinica Medicală III - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Maxim Drăgan, Clinica Medicală III, str. Revoluției nr. 35, Târgu-Mureș, tel. 0745686979

Caracterele potențialului de repaus și ale celui de acțiune sunt strâns corelate cu modificările concentrației ionilor în mediul intra- și extracelular.

În mediul extracelular predomină ionii de Na (10-12:1) și de Cl, pe când în mediul intracelular predomină ionii de K (1:30-35).

În timpul depolarizării (faza 0) se produce o pătrundere bruscă de ioni de Na în interiorul celulei. În cursul repolarizării (sfârșitul fazei 2 și mai ales faza 3) se produce o ieșire de ioni de K din celulă. În timpul diastolei se produce în mod mai lent un proces invers: reintră ionii de K în celulă și ies ionii de Na.

Amplitudinea potențialului de acțiune depinde în mod predominant de gradientul de concentrație a ionilor de Na.

Pentru a controla fluxul ionic prin membrană, celula folosește molecule proteice constituite în: *pompe* care utilizează energia eliberată de ATP pentru a mișca moleculele împotriva potențialului electrochimic; *dispozitive de schimb* care folosesc energia gradientelor existente pentru a transporta anumite molecule una câte una; *canale* constituite ca niște pori, cu o anumită selectivitate pentru diferiți ioni, care folosesc gradientele existente pentru a-i transporta rapid prin membrană. Cu ajutorul lor se generează potențialele de acțiune și se controlează o mare varietate de alte fenomene electrice celulare. Ele sunt alcătuite din spațiile realizate de configurația moleculară a unor proteine glicozilate compuse din mai multe peptide, spații ce conțin apă în care ionii se pot hidrata.⁶⁸

Posibilitatea modificării peptidelor componente la nivel posttranscripțional are o importanță deosebită deoarece în acest mod celula miocardică poate selecta dintr-un număr de produse ale diferitelor gene pentru sinteza fiecărui tip de canal ionic. Astfel sinteza unor canale anormale de K⁺ ca răspuns la solicitările cardiace ar putea fi responsabilă de anomalii atât de variabile ale repolarizării exprimate prin modificări ale unde T pe ECG.⁶⁴

Electrogenza unde T

Studii teoretice și experimentale sugerează că repolarizarea ventriculară s-ar produce într-un mod nelinear și inomogen.^{6,33,48,51} Drept consecință, măsurătorile spațiale ale repolarizării care au luat în considerare complexitatea unde T utilizând vectorul (axa) acesteia au demonstrat utilitatea și acuratețea acestui marker ECG de suprafață față de modificările intervalului QT.^{11,78}

Procesul de repolarizare este în mod obișnuit cuantificat prin electrocardiografia standard cu 12 derivații, raportându-se în funcție de intervalul QT, segmentul ST și unda T.

Conform concepției clasice vectorii unde T ar fi în exclusivitate vectori de repolarizare ce ar lua naștere din cauza repolarizării mai întârziate a straturilor subendocardice supuse presiunii intracavitare crescute în raport cu straturile subepicardice. O asemenea concepție este numai parțial adevărată, ea fiind

unilaterală. Există și cazuri cum ar fi stenza aortică cu unde T inversate la care secvența repolarizării ar fi similară cu cea a depolarizării.⁶⁴ Actualmente se consideră că înscrierea unde T corespunde unui moment de sumă vectorială, când miocardul ventricular este împărțit în teritorii complet sau parțial repolarizate și teritorii depolarizate. Astfel:

- septul interventricular și zonele periapicale sunt electropozitive, ele fiind complet repolarizate;

- pereții ventriculi liberi sunt parțial repolarizați deoarece sunt repolarizați (electropozitivi) în straturile subepicardice și depolarizați (electronegativi) în straturile subendocardice a căror recuperare se face mai lent;

- zonele posterobazale sunt încărcate electro negativ, ele fiind complet depolarizate.

Între aceste zone de polaritate diferită iau naștere forțe de atracție electrostatică între vectorii parțiali care se creează în acest moment, cei mai importanți fiind cei bazo-apicali a căror apariție este favorizată și de faptul că miocardul ventricular se află în plină contracție (sistolă). Rezultanta acestora se constituie ca axa unde T, care este orientată în raport cu coordonata planului frontal la stânga și în jos (similar axei unde P și a complexului QRS). O asemenea orientare axială arată că recuperarea ventriculară se realizează în aceeași direcție și ordine ca depolarizarea. Sunt păreri care susțin că vectorii bazo-apicali ar fi responsabili mai ales de înscrierea celei de-a doua părți a unde T (vârful și versantul final), pe când versantul său inițial (panta lentă) ar fi generat de forțe parietale, așa cum susținea teoria clasică.

Rezultă că depolarizarea și repolarizarea miocardului ventricular se realizează nu numai secvențial (teritoriu cu teritoriu), ci în plus cele două procese sunt într-o continuă intricare; acest caracter al activității bioelectrice a cordului ține de:

- dinamica proceselor bioelectrice la nivelul membranei celulare, respectiv de fazele potențialului de acțiune; aceasta stă la baza recuperării sau repolarizării secvențiale a teritoriilor ventriculare deja repolarizate;

- masa crescută de miocard ventricular activabil care necesită un timp relativ crescut pentru ca unda de excitație să ajungă la cele mai îndepărtate teritorii, timp în care teritoriile depolarizate inițial sunt deja repolarizate, între primele și ultimele zone activabile existând deci un decalaj din punct de vedere al activității bioelectrice.⁶⁸

Diverse studii clinice au demonstrat că axa unde T reflectă modificări asociate cu influențe autonome adaptative^{12,45}, hipertensiunea arterială^{21,22}, ocluzia coronariană^{43,58,67} și microalbuminuria la indivizi fără diabet zaharat.²⁰ Mai mult chiar, s-a arătat recent că devierile spațiale ale axei unde T sunt măsurabile și reproductibile^{76 citat de 81}, o descoperire care susține utilizarea ei în cercetările clinice și epidemiologice.

În ceea ce privește corelarea anomaliilor cardiace simulate pe calculator (infarct miocardic, hipertrofie ventriculară, tulburări de conducere) cu potențialele de

suprafață, studiile au arătat că aceasta este posibilă; s-a demonstrat astfel că scurtarea duratei potențialului de acțiune produce unde T ample, în timp ce alungirea sa produce unde T inversate. Simularea necrozei produce unde Q adânci.⁶⁸

În unele cazuri de alterare a secvenței de activare ventriculară, așa cum se întâmplă în pacing-ul ventricular, în tahicardiile ventriculare, în extrasistolele ventriculare sau în blocul intermitent de ramura stângă, apar și alterări ale secvenței de repolarizare caracterizate prin modificări secundare ale unde T. Când depolarizarea revine la normal după o perioadă de depolarizare anormală, se poate observa că modificările de repolarizare persistă. Acest fenomen a fost denumit "memorie cardiacă".

Modificările se dezvoltă progresiv, mai ales în cursul perioadelor de pacing ventricular, în urma unei adevărate "acumulări" și pot persista zile sau săptămâni.

Au fost de asemenea descrise modificări ale perfuziei miocardice, ale efectelor simpatice ca și ale orientării miofibrilelor legate de pacing. Modificările electrice post pacing se însoțesc și de modificări mecanice ce interesează mai ales umplerea ventriculară rapidă, definindu-se chiar conceptul de "cuplu electromecanic diastolic". În aceste condiții memoria cardiacă ar avea atât o componentă electrică cât și una mecanică, a căror importanță clinică rămâne de stabilit.

Mecanismele "memoriei cardiace" nu sunt prea clare, ele fiind probabil multifactoriale. Au fost implicate canalelele de K^+ responsabile de curenții tranzitori spre exterior sau modificările expresiei genelor și ale sintezei proteice. Participarea curenților tranzitori este susținută de observația că memoria cardiacă poate fi abolită prin tratarea cu 4-aminopiridină care blochează acești curenți.

În aceste condiții este greșit să interpretăm modificările unde T ca patologice, având drept cauză ischemia miocardică. Ele par a fi mai degrabă consecința unei adaptări fiziologice care are la bază heterogenitatea duratei potențialelor de acțiune în diferitele straturi ale peretelui ventricular.⁶⁸

Efectele ischemiei asupra unde T

În funcție de gravitatea ischemiei miocardice, în mod tradițional electrocardiograma înregistrează trei tipuri de modificări: *ischemia electrică* reprezentată de modificări ale unde T, *leziunea electrică* reprezentată de modificări ale segmentul ST, *necroza electrică* reprezentată de apariția unde Q patologice. În practică se întâlnesc excepții de la această diferențiere tranșantă, de exemplu, unda T inversată poate fi un semn al unei necroze miocardice mai vechi, iar unda Q tranzitorie se poate întâlni în ischemia de tip Prinzmetal, la care nu se produce necroza.

Ischemia este expresia unei hipoxii moderate și alterează numai procesul repolarizării rapide depolarizarea desfășurându-se normal, întrucât doar repolarizarea este dependentă de desfășurarea normală a

metabolismului aerob, cu afectarea inițială a regiunii subendocardice și modificarea în principal a forme ST-T; întârzierea repolarizării miocardului ischemic face ca între acest teritoriu (ce se menține electronegativ - încă depolarizat) și teritoriile vecine normale (devenite electropozitive prin repolarizare) să se creeze diferențe de potențial orientate dinspre zona ischemică către teritoriile indemne din jur. Astfel, local se creează o nouă componentă a proceselor de repolarizare - vectorul de ischemie. Orientarea acestui vector în raport cu peretele ventricular este dependentă de localizarea subendocardică sau subepicardică a teritoriului ischemiat. În cazul ischemiei subepicardice vectorul este orientat de la epicard către endocard, deci către centrul electric al cordului. De aceea, electrodul situat exact în fața zonei de ischemie va înregistra o undă T pozitivă în cazul ischemiei subendocardice și invers în cazul ischemiei subepicardice. Prezența acestei componente vectoriale patologice - vectorul de ischemie - are consecințe importante asupra întregii repolarizări ventriculare. Vectorul de ischemie se sumează cu componenta vectorială normală a repolarizării țesuturilor miocardice vecine, rezultatul fiind deviația uneori marcată a A_T .

Ischemia se traduce pe electrocardiogramă nu numai prin modificarea polarității, ci și prin modificarea aspectului unde T, care devine simetrică.

Există și cazuri în care ischemia, deși gravă, nu se traduce prin modificări evidente electrocardiografice.⁶⁷ Astfel, ischemia difuză creează în teritoriile subendocardice și subepicardice vectori patologici dar de sens opus, care prin sumare se anulează; în aceste cazuri unda T are o polaritate nemodificată, A_T depinzând de sensul repolarizării teritoriilor vecine indemne. O astfel de stare poate fi decelată cu totul întâmplător, o dată cu apariția extrasistolelor (de orice tip); postextrasistolic unda T a primei activări sinusale se inversează, trădând prezența ischemiei subepicardice; este ceea ce se numește "*efectul postextrasistolic*" (asupra unde T).^{10,15}

Repolarizarea normală (unda T) are același sens cu depolarizarea (QRS), de aceea o undă T negativă ce succede unui complex QRS predominant negativ nu va fi interpretată ca un semn de ischemie.

Comparativ cu repolarizarea ventriculară (discutată mai jos), repolarizarea atrială nu se poate evidenția prin înregistrările electrocardiografice convenționale datorită voltajului scăzut, în plus fiind mascată de complexul QRS reprezentând depolarizarea ventriculară.⁴⁴

În cazul *ischemiei subepicardice* repolarizarea își schimbă sensul normal de la epicard la endocard datorită depolarizării întârziate în zona ischemiată, astfel încât sensul repolarizării va fi același cu al depolarizării (endocard-epicard) și, în consecință, repolarizarea își va schimba sensul, rezultând apariția unor unde T negative simetrice și ascuțite în derivațiile directe. Ca regulă generală, severitatea ischemiei este direct proporțională cu amplitudinea acestor unde T

negative și cu numărul derivațiilor electrocardiografice în care ele se înregistrează.

În derivațiile indirecte se vor înregistra, neobligatoriu, unde T înalte, pozitive, simetrice și ascuțite, iar în derivațiile indifferente nu există modificări ale undelor T.

Criteriile ECG pentru ischemia subepicardică sunt modificarea de formă și sens a undei T și alungirea intervalului QT (datorită inițierii întâziate a repolarizării).

În *ischemia subendocardică* sensul repolarizării rămâne cel normal, de la epicard la endocard, polaritatea undei T nefiind modificată. În schimb, datorită repolarizării lente a zonei ischemiate, undele T în derivațiile directe vor fi înalte, simetrice și ascuțite, amplitudinea lor T depășind 25% din R-ul însoțitor. Datorită amplitudinii reduse a vectorilor de repolarizare subendocardică, ischemia subendocardică nu va avea expresie electrică în derivațiile indirecte (nu apar unde T negative, simetrice, ascuțite) și, bineînțeles, nici în cele indifferente.

De altfel, ischemia subendocardică este rar întâlnită, îndeosebi în stadiul supraacut al infarctului miocardic acut. În restul situațiilor ea se asociază fie cu leziunea subendocardică care, prin subdenivelarea segmentului ST tracționează în jos unda T, reducându-i amplitudinea la valori normale, fie cu ischemia subepicardică care determină negativarea undei T.

Ca regulă generală prezența unor unde T negative, simetrice, ascuțite în anumite derivații electrocardiografice semnifică o ischemie subepicardică înregistrată direct; prezența undelor T pozitive, înalte, simetrice, ascuțite în anumite derivații electrocardiografice are semnificația unei ischemii subendocardice în teritoriul respectiv dacă în derivațiile opuse nu se înregistrează unde T negative și prezintă o imagine indirectă dacă în derivațiile opuse se înregistrează unde T negative, simetrice, ascuțite.

În *insuficiența coronariană cronică* unda T poate prezenta multiple modificări:

- cel mai adesea T este mai mic sau chiar plat;
- alteori T este difazic (cu negativitate preterminală), câteodată formând, împreună cu ST denivelat, un aspect angulat "în treaptă";
- T poate fi negativ sau plat-negativ (ca o negativitate terminală);
- alteori, T poate fi pozitiv, înalt, ascuțit (ca o imagine inversă de ischemie sau de "T coronarian");
- T poate fi și amplu negativ, simetric (de tip "coronarian");
- în fine uneori și în anumite derivații, T poate fi bifid plat.²⁶

Prevalența anomaliilor undei T crește cu vârsta de la 7% după 70 de ani, la 25% după 80 de ani, la 43% la centenari, în timp ce la autopsie 57% din ultima grupă de vârstă prezintă stenoze coronariene critice cu ECG normal și fără simptome sugestive pentru boala coronariană ischemică.³⁴

Modificările undei T în patologia cardiacă non ischemică și extracardiacă

În evaluarea semnificației ischemice a undelor T pozitive înalte sau a undelor T negative se ține cont de faptul că acestea pot fi întâlnite și în afara cardiopatiei ischemice. Astfel, undele T pozitive, ascuțite, înalte pot fi notate la subiecții normali cu repolarizare precoce (la care se însoțesc de supradenivelarea segmentului ST cu concavitate superioară)⁷ și în cazul hiperpotasemiei. Mai important este diagnosticul diferențial al undelor T negative care pot fi notate ca o variantă normală a electrocardiogramei, ca modificări secundare de undă T în alte boli miocardice sau în unele boli extracardiace.

Variantele normale ale undei T negative sunt reprezentate de persistența modelului juvenil, respectiv unde T negative în V_1-V_3 , model care poate persista și la vârstă adultă, îndeosebi la negri^{17,63} sau la sexul feminin¹⁷, de unda T negativă în aVL în cazul cordului verticalizat, de negativarea postprandială a undei T în D_1-D_{II} și V_1-V_4 , de modificările secundare hiperventilației (T negativ în precordiale, îndeosebi la sexul feminin)⁵⁵, de apariția undelor T negative în derivațiile inferioare în ortostatism (îndeosebi la longilini), de unda T negativă în derivația D_{III} (eventual și în V_3-V_4) din obezitate, sarcină și, în general, în cordul orizontalizat.⁵⁰

Electrocardiograma de repaus este frecvent normală la femeile cu angină pectorală. Atunci când este patologică, în afara modificărilor tipice de infarct sau de angină vasospastică de exemplu⁵⁴, prezența unor supra- sau subdenivelări necaracteristice ale segmentului ST sau a unor modificări ale undei T nu semnifică neapărat o boală ischemică. În aceste condiții, este important să se efectueze ECG și în poziție ortostatică sau în hiperventilație, condiții în care uneori aceste modificări pot să dispară, atestând caracterul lor nespecific.^{36,55}

Variantele normale ale ECG sunt:

-*caracterul RSR în V_1 (sau rSr^*) cu durata complexului QRS < 0,12"*:

-apărând la cca. 2,4% din persoanele normale, aspectul R' corespunde activării mai tardive a "cristei supraventricularis";

-*caracterul S1S2S3*: apare la 20% dintre indivizii normali, atunci când vectorul terminal al complexului QRS își are originea în tractul de ieșire al VD sau în septul postero-bazal și undele S sunt mai largi decât undele R precedente în D_1 - D_{III} , realizând "aspectul tipic";

-*aspectul S1S2S3 atipic*" se realizează atunci când amplitudinea undei S în D_1 este mai mic decât amplitudinea undei R în D_1 și apare mai ales în: HVD, emfizem pulmonar, etc.

-repolarizarea precoce: supradenivelarea segmentului ST > 0,1 mV în $V_1 - V_3$ este posibil normală la bărbaii tineri, chiar până la 0,4 mV; mimizează IMA sau / și pericarditele; se poate asocia cu aspectul RSR în V_1 ;

-se diferențiază cu greutate de aspectul de BRD și de supradenivelarea persistentă a segmentului ST din

precordialele drepte, aspect descris de Brugada în tahiaritmiile ventriculare ce amenință viața;

-undele T negative în conducerile precordiale, uzual, de la V_6R la V_1 ; apar mai ales la tineri, negri și vagotoni; se pot asocia cu modificări intermitente de polaritate ale unde T, cu sau fără ușoară supradenivelare a segmentului ST în aceleași conduceri (așa numitul "sindrom de repolarizare precoce"), unde T negative trecătoare la subiecți normali după ingestie alimentară sau de apă rece, unde T bifide prin repolarizarea întârziată a VD sau repolarizare asincronă între pereții cardiaci anteriori și posteriori.¹⁷

Modificări secundare ale unde T apar, în hipertrofiile ventriculare (mai ales HVS) fiziologice - de exemplu sindromul cordului de sportiv, sau patologice (afecțiunile care supraîncarcă ventriculul stâng), blocurile de ramură (îndeosebi BRS), tahicardia ventriculară, ritmul idioventricular, extrasistola ventriculară. În aceste cazuri unda T negativă se însoțește de subdenivelarea descendentă a segmentului ST, asociere care poate sugera ischemie miocardică.

În cazul modificărilor secundare însă, complexe de depolarizare ventriculară sunt pozitive, ST-ul este subdenivelat cu convexitate superioară, iar unda T este asimetrică și continuă direct segmentului ST, fără a se putea face delimitarea certă între sfârșitul segmentului ST și debutul unde T. Există modificările morfologice de fond (BRS, HVS) care evoluează cu modificări secundare de ST, T.⁶⁴ Diagnosticul este uneori dificil și necesită, în anumite situații, tehnici speciale pentru clarificare (scintigrafia miocardică etc.).^{24,29,72}

Pacing-ul ventricular produce inversarea undelor T la nivelul băților sinusale neinduse de pace-maker, fără modificări în durata complexului QRS, datorită depolarizării anormale în aria stimulată:

- în pacing-ul pe suprafața endocardică a VD unde T anormale apar în $D_{II,III}$, V_3-V_6 ,
- în pacing-ul pe calea de ieșire a VD, unde T anormale apar în V_1-V_2 .¹⁷

O serie de boli extracardiace pot evolua cu undă T negativă. Menționăm hipotiroidismul (care se însoțește de bradicardie și microvoltaj), unele boli abdominale acute (pancreatită, colecistită, colică biliară), sindromul hipercatecolaminic din feocromocitom și, îndeosebi, accidentele vasculare cerebrale, în care unde T pot fi negative, dar și înalte, pozitive, simetrice.²⁸

În hipertiroidism unde T adeseori au un aspect "vegetativ", fiind ample, ascuțite, largi - prin expresia predominanței vagotoniei, sau plat-negative în predominanța simpatică, față de hipotiroidism unde modificările ECG au un aspect specific cu subdenivelarea segmentului ST și mai ales aplatizarea unde T care poate deveni negativă în $D_{1,2}$ și $V_{5,6}$, cu bradicardie, micșorarea undelor traseului datorându-se infiltrației miocardice, colecției pericardice, edemelor și uscăciunii tegumentelor.²⁶

În anemii se constată adesea, pe lângă tahicardie, subdenivelarea segmentului ST și aplatizarea sau negativarea unde T.²⁷

Modificările ECG apărute în cazuri leziunilor nervoase constau mai adesea în alterări ale amplitudinii unde T sau chiar negativarea ei, alături de modificările segmentului ST, tulburări de ritm sau de conducere.^{16,27,30}

S-au descris modificări ECG "nespecifice" produse prin mecanisme "reflexe" în colici viscerale și alte dureri intense, în emoții puternice¹⁶, după operații, expunerea la frig (inclusiv degenerături) sau la cald (inclusiv arsuri), în electrocutare, iradiere, chiar și după fumatul unei țigări, înghițirea de apă rece etc.²⁶

Mai greu de diferențiat sunt modificările primare ale unde T determinate de alterarea uniformă a formei și a duratei potențialului de acțiune ventricular, prin asincronismul și inomogenitatea repolarizării din cardiomiopatia dilatativă, miocardite, cele din pericardite sau absența congenitală a pericardului²³ și prolapsul de valvă mitrală (derivațiile inferioare).³⁷

Modificările unde T în pericardita acută se remit în două săptămâni: în primele zile apare pozitivă, mai amplă decât normal și decât decalajul lui ST, în zilele următoare se aplatizează și uneori este bifidă, în continuare T este inversat față de prima fază - deci negativ în majoritatea derivațiilor, cu unele caractere de "ischemie" acută subepicardică - modificări concordante în două sau mai multe derivații electrocardiografice, fără modificări reciproce de segment ST și fără undă Q.¹⁷

În pericardita cronică constrictivă unda T este negativă în toată seria V_{1-6} (uneori T pozitiv în $V_{1,2}$), menținându-se mult timp negativă (2 luni). După pericardectomie, când evoluția este satisfăcătoare, se observă creșterea voltajului QRS, redresarea unde T și a unde P; un rezultat nefavorabil se evidențiază prin alterarea în continuare a unde P, axa QRS deviază la dreapta și crește negativitatea unde T.

Bolile miocardului (în afara celor secundare valvulopatiilor, hipertensiunii sau cardiopatiei ischemice) pot determina unda T de mic voltaj, plate, difuze sau negative, hipertrofia apicală fiind asociată cu unde T negative, ample în derivațiile precordiale.²⁶

În embolia pulmonară negativarea unde T apare în prima zi, este cel mai frecvent semn (70%), având și o valoare predictivă în raport cu severitatea și prognosticul complicației, pozitivarea unde T până în ziua a șasea indicând o evoluție favorabilă.³¹

În tumorile cardiace unde T sunt plate sau negative.

Traumatismele inimii pot determina diverse tipuri de modificări: uneori semne de pericardită acută în evoluție (evidențiate mai ales în DT), altele numai modificări nespecifice (subdenivelarea segmentului ST sau negativarea unde T).

Criteriile electrocardiografice pentru recunoașterea dextropoziției cordului ("situs inversus") cuprind: unda P, complexul QRS și unda T negativă în $D_{1,2}$, derivațiile toracice fiind de forma rS, echivalente cu aspectele care se găsesc pe hemitoracele drept (V_4-V_6) în caz de situs normal.²⁶

Dextrocardia tehnică apare când se inversează conducerile brațelor la înregistrarea ECG, este mai frecventă, fiind suspectată atunci când în D_{II} undele P și T sunt inversate și complexul QRS este predominant negativ.¹⁷

Referitor la modificările morfologice ale electrocardiogramei, monitorizarea ambulatorie a ECG a demonstrat frecvența apariției pe parcursul activității cotidiene a undelor T negative fără semnificație ischemică, în condiții de altfel în mare parte cunoscute (postprandial, stress, reacție de anxietate, etc.) ca și posibilitatea unor subdenivelări ale ST care însă nu depășesc 1 mm ca amplitudine și 60 secunde ca durată.^{74,79}

Desigur însă că normalitatea acestor modificări ECG trebuie interpretată de la caz la caz și înainte de a le declara normale trebuie exclus un substrat cardiac organic al acestora, în ultima situație fiind mai prudent ca ele să fie atribuite cardiopatiei de fond, chiar dacă nu sunt considerate periculoase din punct de vedere al riscului evolutiv, și chiar dacă nu necesită o intervenție terapeutică specifică.

Ca o regulă generală, diagnosticul undelor T negative trebuie efectuat în context clinic. În cazul în care simptomatologia clinică este sugestivă pentru cardiopatie ischemică, probabilitatea acesteia este mai rară în prezența undelor T negative. În cazul în care bolnavul este clinic asimptomatic (din punct de vedere al cardiopatiei ischemice) se vor inventaria celelalte situații, mai sus amintite, care evoluează cu unde T negative.^{59,74}

Unda T în infarctul miocardic acut

În infarctul miocardic acut unda T reflectă numai modificările de tip ischemic care alterează doar procesul de repolarizare, exprimat la suprafață prin inversarea ei. Când zona ischemică este foarte întinsă, iar cea lezată este absentă sau redusă ca suprafață, modificările undei T pot surveni în absența supradenivelării segmentului ST. Undele T normale sunt pozitive pentru că repolarizarea se face dinspre epicard spre endocard. În prezența infarctului miocardic procesul de repolarizare își schimbă sensul și are loc dinspre endocard spre zona ischemică subepicardică.⁴²

Modificările undei T au un caracter dinamic într-un anumit interval de timp: se produc unele modificări în primele ore (unde T negative sau pozitive de tip "coronarian" schimbându-și aspectul în decurs de câteva minute), apoi unda este înglobată în decalajul lui ST ("unda în dom"), reappare după 24-36 ore ("unda Pardee"), crește progresiv ajungând la valoarea maximă după 7-10 zile, după care urmează o diminuare progresivă și lentă (unda T "ischemică") timp de mai multe săptămâni.⁷⁰ Anumite modificări pot persista apoi ani de zile, chiar toată viața. În concluzie, în IMA:

- T este negativ în imaginea directă;
- T este pozitiv anormal în imaginea inversă;
- aspectul lui T este simetric, ascuțit, cu umerii rotunjiți, mai larg;

-amplitudinea depinde de faza evolutivă, dar ajunge la valori mari.²⁶

Aspectul și evoluția clasică a ECG în IMA

În cazul unui infarct cu extindere transmurală, evoluția ECG este în 4 stadii³⁷:

- 1). IM supraacut – primele minute: unda T pozitivă "hiperacută", înaltă și ascuțită;⁴⁶
- 2). IM acut – primele 7 zile: unda T este înglobată în segmentul ST în primele minute-ore de la debut; prezența supradenivelării cu unda T înglobată fără unda Q definește unda Pardee; la câteva ore-zile de la debut unda T se degajă de segmentul ST, inversarea undei T apare înainte ca segmentul ST să revină la linia izoelectrică (diagnostic diferențial cu pericardita acută – unde negativarea apare după ce segmentul ST a devenit izoelectric și modificările ECG sunt difuze).
- 3). IM recent – 7-28 zile: unda T inversată;
- 4). IM vechi – după 28 de zile: unda T normală, izoelectrică sau negativă.

Evoluția non clasică a ECG în IMA

A. Forme atipice de evoluție

Segmentul ST se menține supradenivelat la mai mult de 4 săptămâni de la debut, asociat de obicei cu unda T inversată (aspect "înghețat") – posibil anevrism ventricular.

Persistența indefinită a undei T negative corespunde unei ischemii reziduale periinfarct.³⁷

"Pseudonormalizarea" undei T în faza de IM recent sugerează pericardita postinfarct sau ischemie recurentă.^{14,38}

Terapia trombolitică accelerează modificările evolutive ale IMA. Inversiunea precoce a undei T și rezoluția rapidă a supradenivelării de segment ST a fost asociată cu patența arterei responsabile de infarct; supradenivelarea adițională a segmentului ST precoce după terapia trombolitică precede o diminuare importantă subsecventă a supradenivelării ST.^{14,38,41,62}

Realizarea "steady-state deviation" a segmentului ST în primele 100 minute de terapie trombolitică are o sensibilitate de 89% și o specificitate de 82% pentru patența arterei responsabile de infarct.^{19,37}

Modificările ECG post-tromboliză eficientă în IMA⁷³:

- inversarea precoce a undelor T și rapidă rezoluție a supradenivelării segmentului ST sunt semnele EKG ce însoțesc lizarea trombului la nivelul a. infarctate^{14,38,41};
- supradenivelarea adițională a segmentului ST în cadrul primei ore de la administrarea tratamentului trombolitic poate precede declinul precoce ulterior al acesteia^{17,41};

-evoluția ulterioară după tromboliză se caracterizează prin scăderea amplitudinii undei R și dezvoltarea undelor Q mici.^{17,37}

B. Forme atipice ECG de IM la prezentare

Formele atipice care apar la 40-50% din primele trasee sunt: aspect ECG normal sau modificări discrete de segment ST și ale undei T; anomalii izolate ale

undeii T; *normalizarea tranzitorie* a segmentului ST, a undeii T sau a complexului QRS, anterior patologice; *dispariția undeii Q patologice*³⁸; *tulburări de conducere* ce maschează infarctul.³⁷

Alte modificări morfologice ECG nespecifice întâlnite în IMA cuprind *unda U negativă* cu semnificație ischemică certă, înregistrată cel mai frecvent în derivațiile V_1-V_3 și V_4-V_6 și *alternanța ST-T* înregistrată în derivațiile membrelor, precordialele anterioare, fiind asociată și cu angina vasospastică (Prinzmetal), rar în hemoragia subarahnoidiană.^{16,37}

Infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST

IMA nontransmural (IMA nonQ) evoluează cu subdenivelarea posibilă a segmentului ST în toate conducerile, cu excepția aVR unde apare supradenivelarea segmentului ST, deci cu modificări ST-T în direcție opusă față de cele din IMA transmural și elemente de ischemie subendocardică (unda T ascuțită și înaltă);

-sunt modificări anormale de repolarizare care persistă câteva zile, deși pot dispărea în minute și/sau ore;

-se însoțește de modificări clinice, enzimatic și, în timp, și radio-nucleare caracteristice, dar și de modificări „ischemice” ale undeii T, care din punct de vedere topografic, sunt:

- în IMA nonQ anterior: undele T sunt inversate în D_1 și în conducerile precordiale,
- în IMA nonQ inferior: undele T sunt inversate în D_{II} , D_{III} și aVF.¹⁷

Traseul ECG caracteristic include 3 pattern-uri mai frecvente³⁷:

1. unde T *gigante*, inversate în derivațiile precordiale (caracteristice frecvent pentru leziunea ADA proximal);

2. subdenivelarea ST este persistentă - semnificativă comparativ cu undele T inversate pentru mortalitatea la 30 de zile și reinfarctizarea non-fatală;⁶⁹

3. cea mai severă formă este ischemia „globală” - cu subdenivelarea ST în toate derivațiile, cu excepția aVR unde apare supradenivelarea ST; reflectă frecvent tromb pe coronara stângă sau echivalent (sindrom de “left main”).

În cazul IM nonQ modificarea caracteristică implică repolarizarea³⁷:

·supradenivelarea de segment ST (imagine “înghețată”);

·subdenivelarea de segment ST cu caracter descendent (față de sudenivelarea ST orizontală din infarctele posterioare) cu inversarea undelor T precordiale;

·unde T negative zolate care indică o morbiditate și mortalitate mult mai mică decât în cazurile cu subdenivelare de segment ST.

Diagnosticul IMA în prezența BRS

Interpretarea ECG este dificilă deoarece secvența normală a activării ventriculare (depolarizarea și

repolarizarea) pot fi alterate atât de BRS cât și de leziunea acută miocardică, motiv pentru care în practică se utilizează criteriile Scarbossa demonstrate a avea o valoare independentă pentru diagnostic, cu o specificitate de 80+90%.^{37,65}

Testul ECG de efort este inutil, MPI de stress poate fi o modalitate de elecție pentru demonstrarea ischemiei acute dacă se folosesc tehnicile de stress care nu cresc frecvența cardiacă (adenozina, dipiridamolul), specificitatea MPI de a detecta IMA la bolnavul cu BRS major crește, mai ales cu gating ECG.^{24,29}

Diagnosticul IMA în prezența BRD

Diagnosticul trebuie suspectat când modificările secundare ale undeii T (în opoziție de fază cu complexul QRS) în derivațiile V_1-V_3 sau V_4 sunt înlocuite de unde T cu polaritatea concordantă cu complexul QRS (*pseudonormalizare*).^{17,41} Undele T primare înlocuiesc în acest caz undele T secundare tulburării de conducere, oricum BRD nu maschează secvența normală a activării ventriculare și unda Q se evidențiază în prezența acestei tulburări de conducere.³⁷

Modificările undeii T induse de medicamente

Efectul digitalic asupra traseului ECG imprimă undeii T un aspect “aplatizat” adică rămâne pozitivă, uneori difazică cu prima parte negativă sau poate deveni negativă (concordant cu ST); de fapt aspectul efectiv al lui T depinde de “fondul” cu care se sumează aceste modificări; modificările ST, T și U sunt sincrone, iar la suprimarea drogului retrocedează proporțional și concomitent, cam în aceleași derivații.¹⁷

Chinidina are efecte directe metabolice asupra fibrei miocardice ca și efecte antiadrenergice și vagolitice, asupra undeii T, determinând scăderea amplitudinii, până la aplatizare și uneori inversarea.⁵ Aceleași modificări pot fi induse de fenotiazine, litium, antidepresive triciclice, doze mari de disopiramidă administrate intravenos.¹⁷

Modificările undeii T în diselectrolitemii

În hipotasemie semnele electrocardiografice se instalează când concentrația de potasiu extracelular scade sub 3 mmol/l, determinând aplatizarea undeii T. Dacă gradul hipotasemiei este marcat, segmentul ST devine convex, urmat de unda T negativă (aspect de leziune/ischemie subepicardică)²⁸, sau scade amplitudinea undelor T și crește amplitudinea undelor U cu realizarea unui aspect ondulat al liniei izoelectrice și lărgirea complexului QRS.¹⁷

Hipertotasemia determină creșterea în amplitudine a undeii T care devine simetrică, ascuțită, lărgită la bază (ca în ischemia subendocardică)²⁸; supradenivelarea segmentului ST în precordialele drepte în absența bolii coronariene ischemice este cunoscută drept “curentul dializabil al leziunii din intoxicația potasică” și poate mima IMA anteroseptal.

În hipocalcemie unda T devine simetrică, înaltă, ascuțită, cu durată normală, iar în hipercalcemie apare

subdenivelarea segmentului ST și de negativarea undelor T în conducerea precordială.

În hipomagneziemie poate apărea unda T înaltă, ascuțită, iar în formele cronice modificări asemănătoare celor din hipokalemie: subdenivelarea ST aplatizarea și negativarea undei T.^{17,28}

Modificările undei T în timpul testului de efort

Este de mare importanță în diagnosticul ischemiei pe ECG în repaus, prezența unor unde T negative și simetrice având de regulă semnificația unei ischemii subepicardice localizate, fapt care, în context clinic, sugerează puternic sau probează o cardiopatie ischemică.^{25,59,79}

În schimb, în cursul efortului, modificările undei T, căroră, deși greșit, li se atribuie frecvent o semnificație ischemică, au o importanță redusă pentru diagnosticul și evaluarea cardiopatiei ischemice.⁷⁹

Este de asemenea frecventă negativitatea undei T post efort, în absența oricărei afecțiuni coronariene.^{25,26,27,59,79}

Modificările undei T în timpul testului de efort precece în IMA se interpretează diferit în funcție de existența undei Q:

- *negativarea* undei T în derivațiile cu unde Q pledează mai curând pentru cetică parietală modificată, în timp ce negativarea undei T însoțită de angină pledează pentru ischemie; specificitatea este însăscăzută;

- *pseudonormalizarea* undei T însoțită de angină este mai specifică;

- *persistența undei T negative în repaus și la efort* pare să fie legată de motilitatea parietală normală.

Modificările electrocardiografice normale la proba de efort pentru unda T indică la început o aplatizare (30-50 sec), micșorarea în 2/3 din cazuri, iar în 1/3 din cazuri creșterea în amplitudine. Nu devine niciodată negativă. Amplitudinea poate crește cu 3-5mm, uneori ajungându-se până la triplarea valorii inișiale, cu păstrarea morfologiei caracteristice: simetrică, ascuțită. Scăderea în amplitudine a undei normale în repaus nu are importanță, dar modificările undei T pe lângă segmentul ST capătă importanță diagnostică și prognostică.⁵⁹ În aceste cazuri subdenivelarea ST este cea care afirmă pozitivitatea TE, asocierea negativării undei T reprezentând un factor de augmentare a semnificației ischemice a acesteia.

Într-un studiu incluzând pacienți cu durere toracică anginoasă, supradenivelarea segmentului ST a fost obținută atât la pacienții cu infarct, cât și la cei fără, subliniind dificultatea diferențierii anomaliilor de repolarizare precece de leziunea subepicardică acută.⁷

Menționăm faptul că apariția în cursul efortului doar a supradenivelării ST sau/și a subdenivelării ST la unele teste, deși sugestivă pentru asocierea ateroscleroză-spasm, nu exclude angorul vasospastic pur⁶², cunoscut fiind că, la efort (ca și în repaus de altfel), un spasm de mică intensitate, ce nu produce ocluzie coronariană completă, poate determina doar ischemie subendocardică și nu transmurală.⁴²

Modificările electrocardiografice patologice după proba de efort pentru unda T constau în: aplatizarea aproape completă sau, mai ales, negativarea undei; este patologică și apariția unor unde T difazice de tip + -.²⁷ Pentru a face diferențierea de modificările pe care unda le-ar putea suferi din cauza hiperventilației care însoțește efortul, se va face în prealabil o ECG în hiperpnee. Probele statice nu au componenta de hiperventilație.^{27,62}

Interpretarea TE ca negativ în prezența exclusivă a negativării undei T se păstrează și în prezența durerii toracice asociate.

Totuși, există studii care demonstrează statistic că indivizii cu unde T net ischemice, la efort și post efort (mai multe derivații) au o incidență crescută a aterosclerozei coronariene, comparativ cu indivizii fără modificări de undă T. Incidența cardiopatiei ischemice crește dacă bolnavii prezintă și durere toracică asociată.

Pseudonormalizarea undei T

Normalizarea undelor T inversate (pseudonormalizarea) poate apărea atât la pacienți cu cardiopatie ischemică, cât și la cei cu coronarele normale.^{25,79}

Modificările undei T sunt mai puțin specifice pentru ischemia miocardică decât subdenivelarea sau supradenivelarea segmentului ST. Se pot găsi unde T negative, simetrice, ascuțite (ischemie subendocardică); unde T aplatizate sau modificate față de traseele anterioare sau chiar "*pseudonormalizate*".⁵⁹ Uneori modificările segmentului ST și/sau ale undei T se asociază cu prelungirea intervalului QT, tot de origine ischemică.^{8,35}, corelându-se cu prezența unui patten specific de cetică parietală ventriculară.⁴⁷

Inversarea după extrasistole este de asemenea sugestivă pentru ischemia miocardică silențioasă¹⁶, cași creșterea în amplitudine față de undele T ale ritmului de bază.²⁴

Pseudonormalizarea ST-T a fost observată și la bolnavii cu fibrilație atrială care au primit digoxin, mecanismul incriminat de autori fiind o scădere a rezistenței electrice membranare în momentul imediat premergător diastolei electrice, cu un exces în reintrarea ionilor de potasiu intracelular și consecutiv o creștere a excitabilității și o amplificare a vitezei de conducere electrică.^{1,2,3,9,10,16}

Alți autori explică tulburările de repolarizare ST - T, inclusiv PNT, prin sumările algebrice vectoriale din zonele ischemice și din cele indemne, în acest sens fiind interpretată și "normalizarea" traseului ECG datorată anulării vectorilor patologici de sens opus ce maschează ischemia.⁵⁷

Un alt mecanism posibil explică "normalizarea" traseului ECG prin anularea poziției elevate și orizontale a inimii datorită diafragmului la pacienții obezi normotensivi care au scăzut în greutate.⁵⁰

În cadrul testului farmacologic d stress cu clorură de potasiu PNT apare frecvent la cazurile cu hipertrofie ventriculară sau care prezintă tulburări metabolice.³²

Absența congenitală a pericardului poate reprezenta o cauză rară pentru modificările permanente ale undei T, inclusiv PNT²³, sau cu persistența acestora timp de săptămâni-luni și reapariția sugestivă pentru recurențele unei hemoragii subarahnoidiene.¹⁷

În cazul pacienților de rasă neagră care prezintă varianta normală a traseului ECG cu unde T negative, a fost observată apariția PNT în timpul episoadelor de ischemie acută, corelată cu leziuni critice pe artera coronară descendentă anterioară sau pe artera circumflexă dominantă.⁶³

Asocierea PNT cu inversarea undei U prezintă în derivațiile precordiale anterioare în timpul testului de efort, reprezintă un indicator de înaltă specificitate (93%) și sensibilitate (80%) pentru detectarea unei stenoze semnificative la nivelul arterei coronare descendente anterioare, confirmată atât coronarografic, cât și prin scintigrafia cu Ta 201.⁴⁰

Menționăm și faptul că în practică „pseudonormalizarea undei T” în cursul efortului - undă T negativă în repaus care devine pozitivă în efort - este considerată ca având semnificație ischemică. Această pozitivare a undei T poate fi întâlnită și la individul sănătos și, izolat, nu trebuie să i se acorde semnificația de TE pozitiv. Ea trebuie luată în considerare doar când se produce brusc (la o creștere redusă a frecvenței cardiace și, în general, la valori joase ale acesteia) și se acompaniază de durere anginoasă. Desigur, semnificația ischemică devine certă când pozitivarea undei T este însoțită de subdenivelarea semnificativă a segmentului ST.⁷⁹

În legătură cu aceasta trebuie reținută și apariția în cursul efortului a subdenivelării ST care este înlocuită imediat postefort de supradenivelarea ST⁷; la bolnavii cu subdenivelarea de repaus a ST, apariția spasmului coronarian în efort poate normaliza segmentul ST (pseudonormalizare), dând o falsă impresie de „ischemie benignă”⁷⁹, aspect probabil similar cu normalizarea (pseudonormalizarea) undelor T.²⁵

Modificările undei T nu sunt considerate, în general, criteriu de pozitivitate a testului de efort, cu excepția pseudonormalizării undelor T (negative în repaus) în cursul efortului, pseudonormalizare asociată cu durerea toracică.⁹⁹

Pseudonormalizarea undei T asociată cu modificările segmentului ST poate releva ischemia acută miocardică atât spontan, cât și în timpul testelor de stress miocardic la cicloergometru și cu dobutamină, sau prin scintigrafiu cu Ta 201, fiind un marker pentru zona de risc ce necesită explorare rapidă și tratament adecvat.^{1,49,71}

În infarctul miocardic recent evidențierea PNT sugerează pericardita postinfarct sau ischemia recurentă.^{37,38}

PNT poate apărea și asociată unui BRD în contextul IMA, unde T negative secundare tulburării de conducere fiind înlocuite în acest caz cu unde T primar pozitive cu polaritatea concordantă cu a complexului QRS în derivațiile V₁-V₄.³⁷

PNT spontană în derivațiile cu unde q sechelare post IM anterior se corelează cu ameliorarea cineticii parietale segmentare și a fracției de ejeție, sugerând viabilitate miocardică.⁵⁶

Semnificația ischemică a modificărilor undei T nu este întotdeauna corelată cu rezultatele testelor de stress miovardic cu cobutamină sau ale coronarografiei, iar predicția pentru viabilitatea miocardică apare deseori scăzută.¹⁸

La bolnavii cu sindroame coronariene acute și evoluție clinică stabilă evidențierea PNT prin teste de efort la cicloergometru este un predictor bun pentru specificitatea, dar nu și pentru sensibilitatea privind indicele de supraviețuire la șase luni.¹³

Studiul comparativ prin test de efort, coronarografie și PET confirmă totuși că PNT este un indice sensibil și specific pentru evidențierea prezenței viabilității miocardice reziduale postinfarct, iar gradul de acuratețe crește în cazurile cu IM anterior.⁵²

PNT semnifică recuperarea funcțională a miocardului viabil la pacienții cu sechelă de IM anterior, confirmată la 1-6 luni prin evidențierea unor dimensiuni mai mici ale cicatricii de infarct, scăderea disfuncției ventriculare stângi și ameliorarea netă a tulburărilor de cinetică parietală.⁷⁵

Apariția PNT la testele de efort miocardic conferă o sensibilitate de 84%, o specificitate de 82% și o acuratețe diagnostică de 83% privind aprecierea rezervei contractile în ariile cu undă q după IM anterior.⁵³

PNT a selectat pacienții cu risc crescut pentru evenimente cardiace recurente și a optimizat acuratețea prognostică atât privind viabilitatea miocardică, cât și ischemia, devenind un predictor independent la cazurile evaluate precoce postinfarct prin echo-stress test cu dobutamină.⁶⁴

PNT poate apărea intermitent în timpul și după procedurile percutanate de revascularizare miocardică (PCA) datorită episoadelor ischemice tranzitorii de scurtă durată realizate prin obstrucția coronariană la umflarea balonașului din sonda de dilatare.⁷⁷

Semnificația PNT la testele de stress miocardic privind aprecierea viabilității reziduale miocardice și ameliorarea fracției de ejeție post PTCA la pacienții cu IMA fără angor rezidual a fost confirmată prin SPECT (în repaus și la test de efort), respectiv prin ventriculografia de contrast efectuată înainte și după procedura de revascularizare miocardică.²

Urmărindu-se PNT și modificările ST la testul de efort submaximal în paralel cu echo+D (scorul dischinetic la 1-6 luni) și respectiv coronarografia la n lot de pacienți cu IM anterior, s-a evidențiat cea mai înaltă valoare predictivă pozitivă (100%) privind recuperarea funcției contractile, confirmându-se totodată viabilitatea miocardică cu ameliorarea perfuziei coronariene reziduale.⁶¹ De asemenea, s-a observat prezența lor mai ales în derivațiile cu unde q, ambele corelându-se cu presiunea end-diastolică crescută în ventriculul stâng și modificări de cinetică parietală (dischinezie), subliniindu-se precocitatea și apariția ma

exprimată a PNT față de modificările ST, asociindu-se mai puțin cu lactătul sanguin și cu ischemia miocardică comparativ cu tulburările de motilitate parietală.⁶⁰

Detectarea PNT în ariile cu cicatricile postinfarct pare să fie o metodă ieftină de primă linie pentru identificarea atât a rezervelor microcirculației coronariene, cât și a miocardului viabil.³⁹

Aspecte ("sindroame") particulare a undei T

1. Sindromul " T_1 negativ"

T_1 negativ este întotdeauna patologic și trebuie căutate următoarele cauze:

- infarctul miocardic și ischemiile acute ale peretelui anterolateral (predomină componenta laterală în proiecția lui T negativ în D_1);

- pericardita acută în stadii relativ mai avansate;

- SVS, de la un anumit stadiu de evoluție;

- BRS și BIRS;

- sindrom WPW (tip B)

2. Sindromul " $T_1 < T_2$ "

T_1 este mai mic decât T_2 (deci axa undei T este între $+60^\circ$ și $+90^\circ$) în:

- unele condiții normale (se analizează atent în toate derivațiile);

- stadii incipiente de SVB, inclusiv CPC;

- stadii relativ incipiente de SVS la un cord în PE intermediare;

- sindrom WPW (tip B),

- unele cazuri de ischemie anterolaterală;

- unele cazuri de afecțiuni miocardice.

3. Sindromul " T_1 zerovalent"

T_1 poate fi izoelectric (nu se distinge nici o undă T) în caz de IM anterolateral;

- T_1 poate fi zerovalent dar difazic

- fie de tip + - (cu negativitate terminală) în caz de:

- IM anterolateral, ischemie anterolaterală;

- pericardita acută în stadiul II/III;

- fie de tip + - (cu negativitate preterminală) în caz de:

- anumite stadii ale SVS

- sindrom WPW (tip B)

- unele cazuri de insuficiență coronariană cronică;

- unele cazuri de leziuni miocardice.²⁶

4. Sindromul S1Q3T3

- sugestiv pentru embolia pulmonară,

- asociat posibil cu deviație axială dreaptă anormală, BRD tranzitor, unde T inversate în precordialele drepte.¹⁷

5. Sindrom Dressler - postinfarct, postoperator

- supradenivelare difuză ST cu negativarea undelor T după revenirea ST la linia izoelectrică.¹⁷

6. Sindromul de "left main"

- subdenivelarea ST în toate derivațiile și supradenivelarea ST în aVR

- trombi pe ACS sau echivalent

- IMA fără supradenivelare ST.³⁷

7. Sindrom Yamaguchi

- unde T negative adânci, simetice în derivațiile precordiale, specifice pentru CMH apicală.¹⁷

8. Sindrom Brugada

- BRD minor, mai rar BRD major, asociate cu supradenivelare tranzitorie ST în V_1 - V_3 , asociat frecvent cu sindromul QT lung

- incidentă crescută a morții subite.^{8,17}

9. Sindromul QT lung

- familial, include sd. Romano-Wart și sd. Jervell-Lange-Nielson

- prelungirea semnificativă a intervalului QT, inversarea și lărgirea undei t, unda U largă, bradicardie sinusală și aritmii ventriculare complexe (regula fiind torsada vârfurilor).⁸

10. Sindromul Wellens

- tip I - cu T bifazic în V_2 - V_3 ,

- tip II - cu T negativ, adânc, simetric în V_2 - V_3 ,

- supradenivelare ST în timpul crizei anginoase

- evoluție naturală spre IMA anterior sau moarte subită, asociat cu stenoză critică proximală pe ADA.^{66,80}

11. Sindromul posttahicardic

- unde T negative după TPSV, durată ore-zile.⁵

12. Sindromul de spate drept

- unda T negativă și complex QS în V_1 - V_2 , aspect persistent la controale repetate.²⁶

13. Sindromul de prolaps de valvă mitrală

- unde T negative, unde U și ST subdenivelat în D_{II} , D_{III} , aVF, tulburări supraventriculare de ritm.^{8,17}

14. Efect postextrastolic

- T negativ la primul complex normal postextrastolic (demască ischemia) datorat anulării vectoriale.

15. "Memoria cardiacă"

- unde T negative tranzitor după cardiostimulare permanentă/temporară, fără semnificație ischemică.

16. Sindroame de unde T ischemice

- post PTCA

- forme "atipice" de IMA

- IMA nonQ anterior sau inferior în funcție de unda T negativă

- T gigante negative în V_1 - V_4 - ocluzie ADA

- IMA trombolizat.

17. Modificările undei T în testele de stress miocardic

- test farmacologic de stress cu potasiu - nu se corelează cu valorile potasemiei extracelulare

- test de efort la cicloergometru - prin asocierea sau negativarea undei U și/sau subdenivelarea segmentului ST îmbunătățește valoarea diagnostică.

18. Modificările undei T în diselectrolitemii

- apatizarea undei T în hipopotasemie ușoară, aspect de leziune/ischemie subepicardică în formele severe, creșterea amplitudinii undelor U

- creșterea în amplitudine a undei T, simetrică, ascuțită, lărgită la bază și supradenivelare ST în precordialele drepte ("curent dializabil al leziunii din intoxicația potasică")

- unde T negative, ST subdenivelat în precordiale - hipercalcemie/hipomagneziemie.

19. Modificările undei T induse de medicamente

- efectul digitalic depinde de "fondul" de sumare a modificărilor ST-T și U (efect tranzitor)

• chinidina are efecte directe metabolice asupra fibrei miocardice și efect vagolitic cu aplatizarea și uneori inversarea undei T.

20. Pseudonormalizarea undelor T

• apare atât la pacienți cu coronarieni, cât și la cei cu coronare normale

• IMA - pericardita postinfarct/ischemia recurentă, asociat cu BRD

• PTCA - intra- și potptrocedural prin episoade ischemice tranzitorii

• în derivațiile cu unde q sehelare post IM anterior, indică ameliorarea cineticii parietale și a fracției de ejeție sugerând viabilitatea miocardică

• în FA tratată cu digoxin

• testul farmacologic de stress cu potasiu

• test de efort la cicloergometru și cu dobutamină

• pericardite/pericardectomii

• hemoragii subarahnoidiene

BIBLIOGRAFIE

1. AGRAOU B, AGRAOU H, BODART JC et al - *Ischemic pseudo-normalization of T waves and ST segment*, Ann Cardiol Angeiol, 1999, 48:583-585.
2. AJISAKA R, WATANABE S, MASUOKA T et al - *Relationship between normalization of negative T waves on exercise ECG and residual myocardial viability in patients with previous myocardial infarction and no post-infarction angina*, Jpn Circ J, 1998, 62:153-159.
3. AKASAKA T, YOSHIKAWA J, YOSHIDA K et al. - *Mechanical and electrocardiographic sequence of coronary artery occlusion: an echocardiographic study during coronary angioplasty*, J Cardiol, 1986, 16:819-830.
4. ALICJA KR - *Electrocardiogram in centenarians*, Polish Heart Journal, 2003,, 5. Alicja KR, Zyczkowska J, Grodzicki T - *Post-Tachycardia T-Wave Syndrome*, Polish Heart Journal, 2003, 4:58.
6. ANTZELEVITCH C, SICOURI S, LITOVSKY SH et al - *Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells*, Circulation Res, 1991, 69:1427-1449.
7. APETREI E, CIORANU RODICA, MĂRCUȘ SILVIA et al - *Semnificația supradenivelării de segment ST la testul ECG de efort*, Rev Rom Cardiol, 1997, vol VII, Nr I, 15-21.
8. APETREI E, GINGHINĂ CARMEN, MACARIE C - *Boli congenitale cardiace*, Ed Medicală Amaltea, București, 2001, 25-27.
9. BAIREY CN, SHAH PK, LEW AS et al - *Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 1987, 60:456-459.
10. BARA C - *Electrocardiografie clinică în chestionare explicative*, Ed. Medicală, București, 1993, 129, 185-187.
11. BARR RC - *Genesis of ECG*, in *Comprehensive electrocardiology*, Ed PW Macfarlane, TD Lawrie, Pergamon press, NY, 1989, 129-152.
12. BATCHVAROV V, DILAVERIS P, FARBOM P et al - *New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization*, Pacing Clin Electrophysiol, 2000, 23:1968-1972.
13. BEDNARZ B, WOLK R, MAZUREK T et al. - *Event-free survival in patients after an acute coronary event with exercise-induced normalization of the T-wave*, Clin Cardiol, 2001, 24:564-569.
14. CARP C, GINGHINĂ CARMEN, ROGOZEA DOINA et al - *Falsa sau reală normalizare a segmentului ST și a undei T în faza acută a infarctului miocardic*, Rev Rom Cardiol, 1991, Vol I, Nr I, 8-22.
15. COTOI C, CARAȘCA C, DOBREANU D - *Negative T waves after ventricular premature beats*, Rev Roum Med Int, 1996, 35:128-130.
16. COTOI S, DRAGULESCU SI - *Pseudonormalisation of digitalis-induced ST-T downward arch in patients with atrial fibrillation*, Cardiology, 1974, 59:327-332.
17. CRAIU ELVIRA, GINGHINĂ CARMEN, ȚINTOIU I și colab - *Certitudini în cardiologia modernă*, Vol I, Ed Dobrogea, Constanța, 2001, 27-35.
18. DE FELICE F, GOSTOLI E, RUSSO M et al - *Significance of T-wave changes during early dobutamine stress echocardiography in patients with Q-wave acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 1999, 84:535-539.
19. DEWOOD MA, SPORES J, NOTSKKE R et al - *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction*, N Engl J Med, 1980, 303:897-902.
20. DIERCKX GF, HILLEGE HL, VAN BOVEN AJ et al - *Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus*, Am J Cardiology, 2001, 88:771-774.
21. DILAVERIS P, GIALAFOS E, PANTAZIS A et al - *The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarization in Hypertension*, J of Human Hypertension, 2001, 15:63-70.
22. DILAVERIS P, GIALAFOS E, POLONIECKI J et al - *Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension*, Clinical Cardiology, 2000, 23:600-606.
23. DI PASQUALE G - *Congenital absence of pericardium as unusual cause of t wave abnormalities in a young athlete*, Clin Cardiol, 1992, 15:859-861.
24. DOROBANTU MARIA - *Actualități în infarctul miocardic acut*, Ed Academiei Române, București, 2003, 105-129.
25. DRĂGAN M - *Cum interpretăm pseudonormalizarea undelor T?*, Lucrare prezentată la Sesiunea Științifică UMF Târgu Mureș, 1998, 12.
26. DUDEA C - *Atlas de electrocardiografie clinică*, Ed Medicală, București, 1988, 77, 104, 217-223, 272-273, 277, 280-281, 290-292.
27. DUDEA C - *Electrocardiografie teoretică și practică*, Ed Medicală, București, 1981, 86-87, 296, 303, 381.
28. DUMITRU P - *Electrocardiografie*, Ed Medicală, București, 1994, 40, 33, 101, 104, 142, 145-146.
29. EBERSOLE DG, HEIRONIMUS J, TONEY MO et al - *Comparison of exercise and adenosine technetium-99m sestamibi myocardial scintigraphy for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block*, Am J Cardiol, 1993, 71:450-453.
30. FALK E, SHAH PK, FUSTER V - *Coronary plaque disruption*, Circulation, 1995, 92:657-671.
31. FERRARI E, INHART A - *The ECG in pulmonary embolism*, Chest, 1997, 111:537-543.
32. FORIKA G - *Valoarea testului de încărcare cu KC1 în studiul tulburărilor de repolarizare de "tip coronarian"*. Cercetări experimentale privind interrelația dintre fenomenele electrice, mecanice și metabolice cardiace în hiperkalemie, Teză de doctorat, Târgu-Mureș, 1973, 70, 72-74, 86, 89, 92, 94, 101.
33. FRANZ MK, BARGHEER K, RAFFLENBEUL W et al - *Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave*, Circulation, 1987, 75:379-386.
34. GEORGESCU IMG, ARSENESCU CĂTALINA - *Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*, Ed Polirom, București, 2001, 32-41.
35. GHERASIM L - *Actualități în cardiologie*, Ed Medicală, București, 1998, 51-52.
36. GHERASIM L - *Progrese în cardiologie*, Ed Infomedica, București, 2002, 43-48.
37. GINGHINĂ CARMEN, MARINESCU MIRELA, DRAGOMIR D - *Îndreptar de diagnostic și tratament în infarctul miocardic acut*, Ed InfoMedica, București, 2002, 59-82.

38. GINGHINA CARMEN, ROGOZEA DOINA, VINTILA PETRONELA et al - *False and real normalization of ST segment and of T waves in the acute stage of myocardial infarction*, XVII International Congress of ECG, Florența, 1990, 13-21.
39. GRANGER DN - *Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease*, Microcirculation, 1999, 6:167-178.
40. HASEGAWA K, SAWAYAMA T, INOUE S et al - *Exercise induced precordial T wave normalization associated with U wave inversion in detection of left anterior descending artery stenosis*, Kokyu To Junkan, 1991, 39:1015-1020.
41. HO YL - *Significance of dobutamine-induced ST-segment elevation and T-wave pseudonormalization in patients with Q-wave myocardial infarction: simultaneous evaluation by dobutamine stress echocardiography and thallium-201SPECT*, Am J Cardiology, 1999, 84:125-129.
42. KARASSI A - *Infarctul miocardic acut*, Ed Medicală, București, 1979, 142.
43. KARDYS I, KORS JA, VAN DER MEER IM et al - *Spatial QRS angle predicts cardiac death in a general population*, Eur Heart J, 2003, 24:1357-1364.
44. KUMAR PJ, CLARK ML - *Clinical Medicine*, Ed Bailliere Tindall, London, 1989, 465-466, 501.
45. LEHMANN MH, YANG H - *Sexual dimorphism in the electrocardiographic dynamics of human ventricular repolarization: characterization in true time domain*, Circulation, 2001, 104:32-38.
46. MADIAS JE - *The "Giant R Waves" ECG pattern of hyperacute phase of myocardial infarction*, J Electrocardiol, 1993, 26:77.
47. MALFATTO G, BERJA G, SALA S et al - *Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome*, Am Coll Cardiol, 1994, 23:296-301.
48. MALIK M, BATCHVAROV VN - *Measurement, interpretation and clinical potentation of QT dispersion*, J Am Coll Cardiology, 2003, 36:1749-1766.
49. MARIN JJ, HENG MK, SEVRIN R et al - *Significance of T wave normalization in the electrocardiogram during exercise stress test*, Am Heart J, 1987, 114:1342-1348.
50. MELILLO G et al - *Intrinsic myocyte dysfunction and tyrosine kinase pathway activation underlie the impaired wall thickening of adjacent regions during postinfarct left ventricular remodeling*, Circulation, 1996, 93:1447-1458.
51. MERRI M, BENHORIN J, ALBERTI M et al - *Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization*, Circulation, 1989, 80:1301-1308.
52. MOBILIA G, DONATO A, SATULLO G et al - *Accuracy of low load exercise-induced T wave normalization in predicting the presence of contractile reserve after an anterior myocardial infarction*, Prev Cardiol, 2000, 3:163-166.
53. MOBILIA G, ZANCO P, DESIDERI A et al - *T wave normalization in infarct-related electrocardiographic leads during exercise testing for detection of residual viability: comparison with positron emission tomography*, J Am Coll Cardiol, 1998, 32:75-82.
54. MOHAN V et al - *Prevalence of Coronary Artery Disease and its Relation to Lipids in a Selected Population in South India*, J Am Coll Cardiol, 2001, 38:682-687.
55. MOLITERNO DJ, SGARBOSSA EB, ARMSTRONG PW et al - *A major dichotomy in unstable angina outcome: ST depression versus T-wave inversion: GUSTO II results*, J Am Coll Cardiology, 1996, 27:182.
56. NANTO S, LIM YJ, MASUYAMA T et al - *Diagnostic Performance of Myocardial Contrast Echocardiography for Detection of Stunned Myocardium*, J Am Soc Echo, 1996, 9:314-319.
57. NOBLE RJ, ROTHBAUM DA, KNOEBEL SB et al - *Normalization of abnormal T waves in ischemia*, Intern Med, 1976, 136:391-395.
58. NOWINSKI K, JENSEN S, LUNDAHL G et al - *Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in human assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology*, J Intern Med, 2000, 248:126-136.
59. OLINIC N - *Cardiopatia ischemică*, Ed Clusium, Cluj Napoca, 1998, 125-127, 179, 181-183.
60. ORHA I - *Diagnostic și tratament în patologia miocardio-coronariană*, Ed Academiei Române, București, 1985, 76-79.
61. PIZZETTI G, MONTORFANO M, BELOTTI G et al - *Exercise-induced T-wave normalization predicts recovery of regional contractile function after anterior myocardial infarction*, Eur Heart J, 1998, 19:420-428.
62. PREVITALI MA - *Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men*, Am J Cardiol, 1989, 63:17-20.
63. PRZYBOJEWSKI JZ, BECKER PH - *Pseudonormalization of the normal variant pattern on the ECG of black subjects after intermittent acute myocardial ischemia*, S Afr Med J, 1987, 71:110-113.
64. RAMBALDI R, BIGI R, DESIDERI A et al - *Prognostic usefulness of dobutamine-induced ST-segment elevation and T-wave normalization after uncomplicated acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 2000, 86:786-789.
65. REIMER KA, JENNINGS RB - *The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow*, Lab Invest, 1979, 40:633-644.
66. RHINEHARDT J et al - *Electrocardiographic Manifestations Of Wellens' Syndrome*, Am J Emerg Med, 2002, 20:638-643.
67. RUBULIS A, JENSEN J, LUNDAHL G et al - *T vector and loop characteristics in coronary artery disease and during acute ischemia*, Heart Rhythm, 2004, 1:317-325.
68. SABAU M - *Fiziologia inimii*, Ed University Press, Târgu Mureș, 1999, pag. 9, 30, 42, 65, 126-127.
69. SCHECHTMAN KB, CAPONE RJ, KLEIGER RE et al - *Risk stratification of patients with non-Q wave myocardial infarction*, Circulation, 1989, 80:1148-1158.
70. SCRIPCARU GEORGETA - *Electrocardiografie*, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1981, 54.
71. SELLIER P - *Stress induced T wave normalization: a new marker of myocardial ischaemia*, Eur Heart J, 1996, 17:491-493.
72. SGARBOSSA E, PINSKI SL, BARBAGELATA A et al - *Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction, in The presence of left bundle branch block*, N Engl J Med, 1996, 334:481-487.
73. SHARKEY SW, BERGER CR, BRUNETTE DD et al - *Impact of the electrocardiogram on the delivery of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 1994, 73:550.
74. SINGH PS, AKHTAR M, IYENDER SS - *Problems of nonspecific ECG abnormalities amongst Aircrew*, Institute of Aerospace Medicine, Indian Journal of Aerospace Medicine, 1994, 38:8-10.
75. TAMURA A, NAGASE K, MIKURIYA Y et al - *Significance of spontaneous normalization of negative T waves in infarct-related leads during healing of anterior wall acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 1999, 84:1341-1344.
76. ZABEL M, ACAR B, KLINGENHEBEN T et al - *Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction*, Circulation, 2000, 102:1252-1257.
77. ZACK PM, AKER UT, KENNEDY HL - *Pseudonormalization of T-waves during coronary angioplasty*, Cathet Cardiovasc Diagn, 1987, 13:191-193.
78. ZAREBA W, MAISON-BLANCHE P, LOCATI E - *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice*, Armonk, NY, Futura Publishing Company, 2001.
79. ZDRENGHEA D - *Testarea de stress în cardiopatia ischemică*, Ed Sincron, Cluj Napoca, 1992, 70, 72-74.

80. ZWAAN C et al - *Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal lad coronary artery*, Am Heart J, 1989, 117:657-665.
81. WAGNER GS - *Mariott Practical Electrocardiography*, Williams-Wilkins, 2000, 37-45.
82. WATERS DD - *Problems related to the detection of myocardial ischaemia caused by coronary vasospasm*, Can J Cardiol, 1986, 173-179.



Infecția cu *Helicobacter pylori* – corelația cu afecțiunile preneoplazice și cancerul gastric

Alina Boeriu¹, Daniela Dobru¹, Simona Mureșan²

În 1984, Marshall și Warren au arătat rolul infecției *Helicobacter pylori* în patogenizarea bolilor gastro-duodenale, ceea ce a dus la dezvoltarea cercetărilor în acest domeniu. De atunci, multe aspecte ale imunopatogenezei acestor boli au fost examinate până la nivel molecular, stabilindu-se o corelație cu dezvoltarea cancerului gastric. S-a realizat înțelegerea interacțiunilor care au loc între microorganism și gazdă precum și rolul *Helicobacter pylori* în modificarea răspunsului gazdei. Răspunsul inflamator și imun gastric constituie elemente implicate în patogenizarea afecțiunilor preneoplazice gastrice. Aceste cercetări își pot găsi aplicația practică în crearea unor noi strategii de screening și tratament al afecțiunilor preneoplazice și a cancerului gastric. Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, cancer gastric, gazdă, bacterie

In 1984 Marshall and Warren demonstrated the role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of gastro-duodenal diseases which has determined the subsequent development of research in this field. Since then, many aspects of the immuno-pathogenesis of the disease have been examined down to the molecular level revealing a correlation with the development of gastric cancer. The complex interrelationship between the microorganism and the host, including the role of Helicobacter pylori in evoking multiple host responses, has been extensively studied. Gastric immune and inflammatory responses are considered to be key elements in the pathogenesis of pre-neoplastic gastric conditions. These research projects are enabling the development of a new screening strategies and treatments for pre-neoplastic conditions and gastric cancer.

Key words: Helicobacter pylori, gastric cancer, host, bacteria

Aspecte generale. Descoperirea *Helicobacter pylori* și corelația cu cancerul gastric

Înțelegerea mecanismelor patogenice ale cancerului gastric a marcat o nouă direcție prin descoperirea *Helicobacter pylori*. Bacteria gastrică umană a fost pentru prima dată recunoscută la începutul secolului XIX, dar identitatea și semnificația clinică nu au fost precizate până ce nu a fost izolată și cultivată dintr-o biopsie gastrică umană de către Marshall și Warren în 1982.¹³ Numită inițial *Campylobacter pyloridis*, a fost recunoscut ca o specie separată și redenumit *Helicobacter pylori* în 1989.

Dezvoltarea metodelor de cultivare a organismului, a dus la o explozie de cercetări referitoare la *Helicobacter pylori*. S-a arătat că infectarea intenționată a unui voluntar (Dr. Marshall) a dus la gastrită, care s-a rezolvat după terapia antibiotică. *Helicobacter pylori* este un organism Gram negativ, flagelat, care produce un număr de enzime, incluzând catalaza și ureaza, care neutralizează răspunsul gazdei și favorizează colonizarea. Unul dintre primele beneficii rezultate din cercetările efectuate a fost demonstrarea faptului că ureaza este produsă de toate tulpinile de *Helicobacter pylori*. Aceasta a dus la dezvoltarea unui test diagnostic sigur, ce include testul rapid al ureazei și testul respirator C¹⁴-uree. De asemenea, s-a dezvoltat

testul cu antigen fecal, ca și test informativ, neinvaziv. În completare, capacitatea de a cultiva *Helicobacter pylori* a devenit un test diagnostic ce permite testarea sensibilității la antibiotice.

O relație cauzală între *Helicobacter pylori* și cancerul gastric a fost postulată pentru prima dată de Marshall și Warren în 1984.¹⁵ Asocierea fermă între cancerul gastric și infecția *Helicobacter pylori* a fost demonstrată de un număr mare de studii, care au examinat retrospectiv statusul infecției HP la pacienții cu cancer gastric. Această asociere începe să semene cu aceea dintre fumat și cancerul pulmonar, iar *Helicobacter pylori* a fost clasificat ca și carcinogen de tipul I în 1994 de către Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului, o ramură a Organizației Mondiale a Sănătății.¹¹ Deși este clar că cei mai mulți pacienți infectați vor rămâne asimptomatici și nu vor dezvolta boala ulceroasă sau cancer gastric, relația cauzală dintre *Helicobacter pylori* și cancerul gastric este în prezent clară și include nu numai asocierea epidemiologică, dar și modelele animale și datele intervenționale.

Majoritatea indivizilor infectați prezintă gastrită asimptomatică, deși ulceratii gastroduodenale recidivante pot apare la 10-15% din populația infectată. Incidența cancerului gastric este mai mică, aproximativ 1% din indivizii infectați dezvoltă adenocarcinom, și chiar mai puțini dintre aceștia limfom MALT.²⁰ *Helicobacter pylori* este recunoscut în prezent ca stimulul major pentru o secvență de modificări fenotipice în mucoasa gastrică, cu progresia de la inflamație la gastrita superficială, gastrita cronică atrofică, metaplazie, displazie, iar în final carcinom.⁵

¹Clinica Medicală IV, Departament Gastroenterologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Adresa pentru corespondență: dr Alina Boeriu, Clinica Medicală IV, Departament Gastroenterologie II, str Gh. Marinescu nr.1, 540103 Târgu Mureș
Email: aboeriu@rdslink.ro

Aspecte epidemiologice

În general, infecția *Helicobacter pylori* se achiziționează în copilărie, prin mod de transmisie fecal-oral sau oral-oral, și sunt necesari ani îndelungați de infecție pentru dezvoltarea cancerului.

În lipsa semnelor specifice asociate cu infecția, modul de transmisie este dificil de definit. Voma, saliva și fecalele sunt considerate surse ale transmisiei directe, în particular în condiții de locuit aglomerate. În general, infecția se corelează invers cu condițiile socio-economice, iar cu timpul rata de infecție în țările cu o economie puternică a scăzut spre 10%, în timp ce rata în țările cu economia în dezvoltare atinge 80-90%. Odată apărută, infecția persistă aproape invariabil toată viața, dacă nu este administrată terapia antibiotică.

Patogeneza. Factori bacterieni și factori ai gazdei implicați în carcinogeneza gastrică

Carcinogeneza gastrică reprezintă un proces multifactorial. Acest proces reprezintă interacțiunea a trei factori majori: agentul (*Helicobacter pylori*), gazda și mediul înconjurător. Țesutul țintă pentru această interacțiune este mucoasa gastrică. Printre factorii principali de mediu se numără: statusul socio-economic scăzut, aglomerația, condițiile slabe de igienă și dietă. Se acceptă faptul că bacteria nu penetrează celulele epiteliale, ci are rezidență în lumenul gastric și poate adera la suprafața celulelor. Infecția produce o gastrită cronică cu infiltrat inflamator mononuclear, dar este frecvent acompaniată de o inflamație activă, caracterizată prin prezența neutrofililor polimorfonucleare.

Manifestarea clinică a infecției *Helicobacter pylori* variază în funcție de interrelațiile dintre bacterie, gazdă și factorii de mediu. La cei mai mulți subiecți inflamația este medie și nu duce la semne și simptome clinice. Pacienții care dezvoltă simptome clinice intră de obicei

în una sau două categorii distincte. În una dintre ele, indivizii dezvoltă gastrită frecvent localizată în antru și frecvent asociată cu hiperaciditate. Ei au tendință să dezvolte ulcere duodenale care persistă în timp; frecvent inflamația antrală nu se acompaniază de pierderea glandelor gastrice (gastrită nonatrofică). Câteva studii au arătat că această categorie nu duce la creșterea riscului de cancer gastric. Prin contrast, altă categorie se întâlnește predominant în populațiile cu risc crescut de cancer gastric, la care gastrita atrofică implică antrumul și corpul gastric, prin multiple insule caracterizate prin pierdere glandulară (atrofie), de obicei urmate de înlocuirea acestora cu glande cu fenotip intestinal (metaplazie intestinală). Acest tip de gastrită a primit numele de gastrită atrofică multifocală sau pangastrită.

Factori bacterieni

Studiile efectuate la om arată rolul important al unor factori bacterieni specifici *Helicobacter pylori* în patogeneza cancerului gastric. În general, genomul *Helicobacter pylori* conține 1,65 milioane de nucleotide și coduri pentru 1500 proteine, multe dintre acestea (ureaza) fiind necesare pentru supraviețuirea bacteriei în stomacul gazdei.¹⁹ Organismul crește într-un mediu ușor acid, ce este modulat de un canal de uree, Ure I. O familie numeroasă de 32 proteine de membrană par a media adeziunea bacteriei de epitelul gastric. Toate tulpinile poartă gena Vac A, care codifică toxina vacuolizantă, dar datorită variațiilor alelice, doar 50% din speciile *Helicobacter pylori* exprimă proteina. Această toxină vacuolizantă de 95 kilodaltoni poate juca un rol în inhibiția activării limfocitelor T și în inducerea ulcerelor gastrice.¹⁰

Colonizarea

Ureaza produsă de *Helicobacter pylori* reflectă adaptarea organismului la mediul gastric. Deoarece această enzimă funcționează bine la un pH scăzut, s-a propus inițial faptul că ureaza ajunge în mediul extracelular, unde poate metaboliza ureea la amoniac, ceea ce va tampona protonii din lumenul gastric. Scott și colaboratorii sugerează că funcția principală a enzimei apare în interiorul bacteriei pentru a genera ioni de amoniac, care tamponază ionii H⁺, pe măsură ce aceștia ajung în citoplasma organismului.¹⁸ Astfel, în timpul infecției, *Helicobacter pylori* se adaptează la pH-ul gastric, atât prin producerea modificărilor moleculare necesare pentru neutralizarea acidului, dar și prin migrarea rapidă spre zonele relativ sigure de sub pătura de mucus.

Helicobacter pylori prezintă un tropism strict pentru mucoasa gastrică sau locuri în care apare metaplazia gastrică. Această nișă ecologică poate reflecta o selecție a celulelor gastrice epiteliale, de exemplu, expresia unor receptori specifici tisulari. *Helicobacter pylori* nu colonizează epitelul stomacului unde a apărut metaplazia intestinală. Două posibile cauze ce determină acest lucru sunt pierderea unor factori de tropism sau producerea de către celulele epiteliale intestinale a unor factori antimicrobieni ce se opun colonizării.

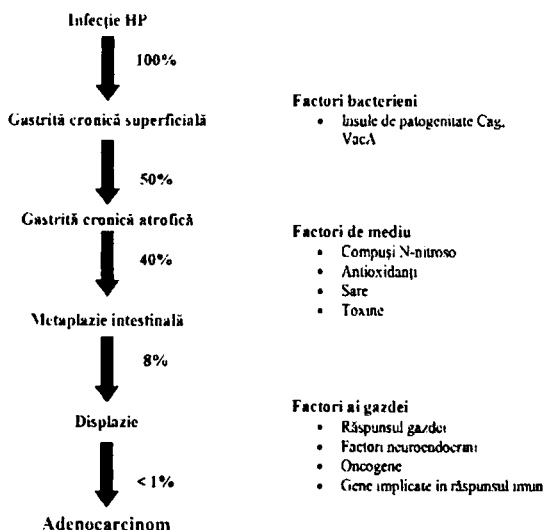


Figura 1. Patogeneza cancerului gastric asociat infecției cu *Helicobacter pylori*⁸

Unele studii sugerează faptul că infecția *Helicobacter pylori* manipulează exprimarea unor factori antimicrobieni, pentru a-și proteja locul în nișa gastrică, fie prin limitarea propriei proliferări, fie prin inhibarea creșterii altor specii bacteriene competitive pentru aceleași locuri în mucoasa gastrică. Controlul exprimării presupușilor factori antimicrobieni la nivelul celulelor epiteliale, ar putea constitui o nouă abordare terapeutică pentru realizarea unui vaccin.⁴

Insula patogenă Cag

Odată *Helicobacter pylori* migrat la nivelul epitelului gastric, se produc interacțiuni între produșii bacterieni și receptorii celulari ai gazdei. Aceste interacțiuni permit celulelor epiteliale să transmită un semnal gazdei, indicând prezența infecției intraluminală.

Cele mai multe studii privind interacțiunile dintre bacterie și epitelul gastric, implică un segment ADN bacterian, numit insula patogenă Cag PAI-Cag pathogenicity island.¹ Genele din interiorul Cag PAI codifică proteine din cadrul aparatului de secreție, ce permit macromoleculelor bacteriene translocarea în interiorul celulei gazdă.¹⁶ Segmentul Cag PAI al *Helicobacter pylori* joacă un rol semnificativ în patogenizarea gastritei la om, deoarece *Helicobacter pylori* care poartă acest fragment este asociat cu o creștere a expresiei interleukinei IL-8 în biopsia de mucoasă gastrică.

Translocarea produșilor bacterieni și impactul lor asupra celulei gazdă par a avea consecințe în patogenizarea bolii. Tulpinile *Helicobacter pylori* Cag A pozitive induc gastrită severă, apoptoză, atrofie și ulceratii gastrice la animalele de experiență. Inducerea naturală sau experimentală a unor mutații la nivelul regiunii Cag s-au asociat cu scăderea inflamației mucoasei in vivo, iar aceasta s-a corelat cu o reducere a activării genelor interleukinei IL-8 sau apoptozei in vitro.

Factori ai gazdei

Răspunsul inflamator

A fost examinat mecanismul prin care celulele epiteliale gastrice înregistrează apariția infecției. Răspunsul celular epitelial cuprinde modificări în morfologia celulară epitelială, dezmembrarea complexelor joncționale strânse, producerea de citokine, creșterea proliferării celulare epiteliale, creșterea ratei morții celulelor epiteliale prin apoptoză și inducerea a numeroase gene asociate stressului implicat în răspunsul la infecție.

Helicobacter pylori se leagă de moleculele complexului major de histocompatibilitate exprimate la suprafața celulelor epitelului gastric. Moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa a II-a reprezintă primii receptori celulari epiteliali pentru *Helicobacter pylori*, ce afectează direct semnalul la nivelul celulei gazdă, legarea ureazei de celulele epiteliale via receptorii MHC clasa a II-a fiind suficientă pentru a induce apoptoză. Moleculele MHC clasa a II-a sunt suficiente pentru a permite celulelor gazdei să lege *Helicobacter pylori*. Aceste molecule sunt exprimate in situ de către celulele gastrice epiteliale la nivele ridicate în cursul infecției, iar

expresia lor crește ca răspuns la Interferonul IFN- γ (o citokină care predomină în mucoasa gastrică a indivizilor infectați). Datorită abilității *Helicobacter pylori* de a induce producerea de citokine în epiteliu, Reyes și colaboratorii au extins cercetările lor pentru a demonstra că atât producția de citokine, cât și apoptoză, sunt mediate de moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa a II-a.² Aceasta sugerează faptul că MHC clasa a II-a joacă un rol important în legare și semnal.

Alți receptori

Multe tulpini de *Helicobacter pylori* exprimă citotoxina vacuolizantă (Vac A), care se atașează de celulele epiteliale prin interacțiunea cu o proteină tirozin fosfatază.²¹ Deși majoritatea Vac A este secretată, o parte poate rămâne la suprafața bacteriei, și să servească drept ligand pentru legarea bacteriană prin intermediul acestui receptor. Câteva studii au examinat structura și funcția Vac A și asocierea sa cu boala. De exemplu, șoarecii deficienți în proteină tirozin fosfatază nu dezvoltă ulceratii, când sunt expuși la acțiunea citotoxinei Vac A. Interacțiunea între Vac A și receptorul proteină tirozin fosfatază pare a juca un rol important în patogenizarea bolii gastroduodenale, servind ca ligand pentru atașarea bacteriană sau ca factor de virulență.

Mai recent s-a descris un alt receptor pentru *Helicobacter pylori*, și anume proteina gastrică trefoil.⁴ Această moleculă este predominant exprimată în mucoasa gastrică și găsită în asociere cu mucusul gastric. Când expresia proteinei este scăzută la șoarecii modificați genetic, se dezvoltă spontan un adenom antral, sugerând că această moleculă poate fi un element de control al creșterii celulelor gastrice epiteliale. La om, atașarea *Helicobacter pylori* la această proteină poate afecta funcția sa (ceea ce mimează scăderea expresiei proteinei la modelele animale), aceasta putând favoriza proliferarea celulelor epiteliale și dezvoltarea ulterioară a cancerului la unii dintre indivizii infectați.

Antigenul Lewis

Boren și colaboratorii, Falk au sugerat faptul că antigenul Lewis exprimat de celulele gazdei constituie un receptor important pentru legarea bacteriană.³ S-a arătat că șoarecii modificați genetic, astfel încât să exprime nivele ridicate de antigen Lewis, au dezvoltat gastrite mai severe.

Statusul imun. Polimorfismul genetic

Dacă răspunsul celulelor epiteliale la infecția cu *Helicobacter pylori* a fost arătat mai sus, se pare că aceste nu este singurul responsabil pentru magnitudinea răspunsului inflamator, în cazul unui organism care trăiește predominant în lumen. O parte din bacterie poate infecta celulele epiteliale, în timp ce o cantitate semnificativă din materialul bacterian poate ajunge la lamina propria, unde poate activa fagocitele (neutrofile și macrofage).

Proteina activatoare a neutrofilelor este un factor bacterian care promovează adeziunea neutrofilelor la celulele endoteliale și stimulează chemotactismul monocitelor și neutrofilelor și producerea de intermediari reactivi de oxigen. În mediul inflamator

prezent în cadrul gastritei cu *Helicobacter pylori*, factorul de necroză tumorală TNF- α și interferonul IFN- γ pot stimula neutrofilele și potența efectul proteinei activatoare a neutrofilelor.

Înlăturarea celulelor epiteliale infectate cu *Helicobacter pylori* de către fagocite poate fi de asemenea un mecanism important. Când celulele suferă apoptoză și mor, ele sunt înlăturate de către fagocite.

Recrutarea și activarea macrofagelor și neutrofilelor duc la eliberarea altor mediatori ai inflamației. În mucoasa gastrică infectată cu *Helicobacter pylori* se constată creșterea expresiei nitric-oxid-sintetazei. Oxidul nitric și superoxidul, produse de către neutrofile, reacționează pentru a forma peroxinitrit, un agent reducător. Deși acești produși au un efect antimicrobian, producția necontrolată poate juca un rol în lezarea mucoasei gastrice, observată în timpul infecției cu *Helicobacter pylori*. Speciile respective de nitrogen oxid (incluzând peroxinitritul) pot leza ADN-ul și pot scădea mecanismul de reparare a ADN, de asemenea pot inhiba funcția mitocondrială în celulele țintă epiteliale. În completare, pot induce modificări în ciclul celular (scăderea apoptozei și creștere proliferării) al celulelor active replicative epiteliale. Odată ce procesul precanceros avansează, nitric oxid sintetaza este găsită în citoplasma celulelor epiteliale displazice și neoplastice. Simultan cu aceste modificări, celulele inflamatorii sintetizează enzime antioxidante precum catalaze și superoxid dismutaze, care pot preveni lezarea celulară indusă de stressul oxidativ. Se pare că de-a lungul anilor de evoluție ai procesului precanceros, forțele opuse oxidante și antioxidante operează și interacționează în sensul inducerii sau al prevenirii transformării celulare neoplastice. Antioxidanții pot contribui la prevenirea carcinogenezei în stomac, prin neutralizarea speciilor reactive de oxigen

Citokinele secretate de celulele epiteliale se completează cu cele eliberate din lamina proprie. Acestea duc la recrutarea celulelor T.

Pe măsură ce se dezvoltă răspunsurile adaptative, se ivesc diferite subseturi celulare T-helper, cu diferite caracteristici în secreția de citokine. Celulele Th-1 promovează răspunsul imun celular. Acesta apare în principal prin producția de IFN- γ și TNF- α , în timp ce celulele Th-2 produc interleukinele IL-4, IL-5, IL-10, factorul de transformare a creșterii β . Celulele Th-2 pot promova răspunsul de IgA și IgE mucoasă și diminuează inflamația cauzată de citokinele Th-1.⁴

Incapacitatea răspunsului Th-1 de a îndepărta infecția *Helicobacter pylori* sugerează că activarea celulelor T poate contribui la o inflamație mai severă și boli gastroduodenale. Producția de IFN- γ și TNF- α de către celulele Th-1 poate crește expresia multor gene la nivelul epiteliului, inclusiv IL-8. În completare, aceste citokine derivate din celulele T cresc legarea bacteriană (prin creșterea expresiei HLA clasa a II-a) și pot contribui la mărirea încărcăturii bacteriene.¹³ Celulele Th-1 cresc totodată apoptoza celulelor epiteliale, inflamația, atrofia și displazia la modelele animale.

Celulele Th-1 completează efectele *Helicobacter pylori* prin stimularea celulelor epiteliale de a produce citokine, care recrutează și activează neutrofile, macrofage sau celule dendritice. La rândul lor, fagocitele activate produc un stress oxidativ, care distruge celulele epiteliale și ADN-ul celular.

În final, celulele gastrice T pot modula răspunsul celulelor B, ducând posibil la producerea de autoanticorpi.

Polimorfismul genetic al gazdei poate crește expresia citokinelor ce produc inflamația (IL-1 β , TNF- α , IL-8)^{14,17} sau poate scăde expresia citokinelor ce previn inflamația (IL-10) și poate contribui astfel la o creștere a producerii gastritelor. Deoarece gastrita se crede că ar favoriza dezvoltarea adenocarcinomului, se poate trage concluzia că polimorfismul genelor ce codifică aceste citokine se asociază cu creșterea ratei de cancer gastric. Cele mai explorate polimorfisme asociate cu atrofia gastrică și cancerul gastric sunt cele legate de IL-1 β și TNF- α .⁶ Screeningul genetic al gazdei pentru evaluarea acestui polimorfism poate ajuta în evaluarea importanței persistenței infecției cu *Helicobacter pylori* în populație.⁸

Ipoteza imună a cancerului gastric a fost susținută de studii efectuate la membrii unor familii cu cancer gastric. În majoritatea acestor familii, dezvoltarea cancerului gastric a fost asociată cu infecția *Helicobacter pylori*, iar rudele pacienților cu cancer gastric au avut o prevalență crescută a modificărilor precanceroase, cum este gastrita atrofică.⁷ Studiile efectuate au arătat că o combinație de interleukină IL-1 β , antagonistul receptorului de interleukină 1 (IL-1RN), factorul de necroză tumorală TNF- α și IL-10, care duce la creșterea nivelurilor de IL-1 β și TNF- α , cu scăderea nivelurilor de IL-10, conferă un risc de 27 de ori mai mare de dezvoltare a cancerului gastric la cei infectați cu *Helicobacter pylori*, în timp ce în absența infecției *Helicobacter pylori* nu par a crește riscul de cancer gastric.¹² De asemenea, combinația dintre genotipul cu risc înalt al gazdei și genotipul cu risc înalt al bacteriei mărește considerabil riscul dezvoltării cancerului gastric, până la o creștere de 87 de ori mai mare față de nivelul de bază.⁹ Aceste studii indică rolul critic ce revine statusului imun al gazdei în determinarea evoluției infecției *Helicobacter pylori*.

CONCLUZII

Cancerul gastric rămâne o cauză importantă de mortalitate în lumea întreagă. Descoperirea *Helicobacter pylori*, ca și cauză a cancerului gastric, a dus la dezvoltarea unor strategii de eradicare. Eradicarea, asociată cu o scădere naturală a infecției prin îmbunătățirea condițiilor de viață, a dus la declinul ratei de cancer gastric în țările vestice, deși reprezintă încă o cauză semnificativă de mortalitate și morbiditate în alte părți ale lumii. Eforturile de identificare a bacteriei și factorilor gazdei, care decelează pacientul cu risc crescut de progresie a bolii, vor duce la dezvoltarea unor strategii de screening și vor permite o creștere viitoare a controlului asupra bolii.

Investigațiile, ulterioare în ceea ce privește genomul *Helicobacter pylori*, au arătat faptul că bacteria are o mare diversitate genetică. Înțelegerea diversității genetice a tulpinilor face posibilă supravegherea genelor rezistente la antibiotice, utilizând probe ADN obținute din specimene de biopsie infectate; în viitor, acest lucru va fi posibil din materiile fecale. Evaluarea rezistenței la antibiotice este utilă în particular pentru managerierea infecțiilor refractare, a căror incidență poate crește, deoarece 10-30% sau mai mult din lanțurile testate de *Helicobacter pylori* sunt în prezent recunoscute de a fi rezistente la unele dintre cele mai comune regimuri terapeutice. Progresele de diagnostic și terapie vor aduce schimbări în practica gastroenterologică și în impactul acestei infecții asupra afecțiunilor gastroduodenale, în special în cazul populațiilor care își permit costul diagnosticului și al tratamentului.

Cercetările au arătat că stresul oxidativ ar putea constitui calea comună a carcinogenezei inițiate de infecția *Helicobacter pylori*. Acest proces ar putea fi prevenit atât prin tratarea infecției bacteriene, cât și prin utilizarea agenților antioxidanți.

S-a demonstrat că polimorfismul *Helicobacter pylori* și al genelor gazdei se asociază cu o creștere a riscului de cancer gastric. Determinarea bacteriilor virulente ce infectează indivizi susceptibili, poate duce la identificarea indivizilor cu risc foarte crescut de cancer gastric. Înțelegerea interacțiunii complexe dintre gazdă și *Helicobacter pylori* permite formularea unei noi strategii de prevenție a cancerului gastric. Este necesară dezvoltarea rapidă a unor teste de detecție a bacteriei și a polimorfismului gazdei ce se asociază cu creșterea riscului de cancer gastric. Odată cu dezvoltarea acestora, clinicienii și epidemiologii ar putea realiza un program de screening pentru identificarea, în populația generală, a subiecților cu risc foarte crescut de dezvoltare a cancerului gastric. Acești indivizi ar putea primi terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*, în asociere cu terapie antioxidantă. Urmărirea ulterioară endoscopică va fi necesară pentru aprecierea eficacității acestei strategii.

BIBLIOGRAFIE

1. AMIEVA MR, VOGELMANN R, COVACCI A, ET AL - *Disruption of the epithelial apical-junctional complex by Helicobacter pylori CagA*. Science 2003;300:1430-1434.
2. BESWICK EJ, DAS S, PINCHUK IV, ET AL - *Helicobacter pylori-induced IL-8 production by gastric epithelial cells up-regulates CD74 expression*. J Immunol 2005;175:171-176.
3. BOREN T, FALK P, ROTH KA, ET AL - *Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens*. Science 1993;262:1892-1895.
4. CLYNE M, DILLON P, DALY S, ET AL - *Helicobacter pylori interacts with the human single-domain trefoil protein TFF-1*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:7409-7414.
5. CORREA P - *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention*. Cancer Res 1992; 15:52:6735-6740.
6. CORREA P, PIAZUELO MB, CAMARGO MC - *The future of gastric cancer prevention*. Gastric Cancer 2004;7:9-16.
7. EL-OMAR EM, CARRINGTON M, CHOW WH, ET AL - *Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer*. Nature 2000;404:398-402.
8. ERNST PB, PEURA DA, CROWE SE - *The translation of Helicobacter pylori basic research to patient care*. Gastroenterology 2006;130:188-206.
9. FIGUEIREDO G, MACHADO JC, PHAROAH P, ET AL - *Helicobacter pylori and interleukin-1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma*. J Natl Cancer Inst 2002;94:1680-1687.
10. FUJIKAWA A, SHIRASAKA D, YAMAMOTO S, ET AL - *Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA by Helicobacter pylori*. Nat Genet 2003;33:375-381.
11. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 61, Lyon: World Health Organization, 1994: 177-240.
12. KIKUCHI S - *Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer*. Gastric Cancer 2002;5:6-15.
13. LEHMANN FS, TERRACCIANO L, CARENA I, ET AL - *In situ correlation of cytokine secretion and apoptosis in Helicobacter pylori-associated gastritis*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:G481-G488.
14. MACHADO JC, FIGUEIREDO C, CANEDO P, ET AL - *A proinflammatory genetic profile increases the risk of chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma*. Gastroenterology 2003;125:364-371.
15. MARSHALL BJ, WARREN JR - *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and gastric ulceration*. Lancet 1984;1:1311-1315.
16. NAUMANN M, CRABTREE JE - *Helicobacter pylori-induced epithelial cell signaling in gastric carcinogenesis*. Trends Microbiol 2004;12:29-36.
17. RAD R, PRINZ C, NEU B, ET AL - *Synergistic effect of Helicobacter pylori virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa*. J Infect Dis 2003;188:272-281.
18. SCOTT DR, MARCUS EA, WEEKS DL, SACHS G - *Mechanisms of acid resistance due to the urease system of Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2002;123:187-195.
19. SUERBAUM S, MICHETTI P - *Helicobacter pylori infection*. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
20. UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, ET AL - *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. N Engl J Med 2001; 345:784-789.
21. YAHIRO K, WADA A, NAKAYAMA M, ET AL - *Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a Helicobacter pylori VacA receptor*. J Biol Chem 2003;278:19183-19189.

Aspecte terapeutice în tumorile urologice avansate, în Clinica de Urologie Târgu-Mureș

R.Boja, V.Oșan, L.Schwartz, Orsolya Martha, O.Golea, C.Catarig, S.Nedelcu,
O.Mălău, I.D.Muntoi, L.Vass, D.Nicolescu

Autorii fac o trecere în revistă a celor mai frecvente cancere urologice diagnosticate sau ajunse în evoluția lor în faze avansate, când tratamentul cu intenție curativă este deja depășit. În aceste faze, tratamentul paliativ este chemat să alinie suferința și să prelungească viața acestei categorii de pacienți.

Sunt prezentate metodele terapeutice folosite în clinica noastră în aceste situații, trecând în revistă cele mai frecvente cancere urologice ajunse în fază avansată și atitudinea noastră terapeutică.

Cuvinte cheie: cancere urologice local avansate sau metastatice, tratament paliativ

The authors present the most frequent, advanced staged urological cancers, in which cases the radical treatment modalities can be no more applied. The treatment is only paliative, in order to diminish the patient complaints and to increase the survival.

Different treatment procedures are presented, used in the Urological Clinic of Targu-Mures. The authors present the treatment possibilities, for the different urological tumors in advanced stages.

Key words: Local advanced urological tumors, or with distant methastasis, paliative treatment

Tumorile organelor aparatului urogenital reprezintă prin frecvența lor, prin aspectele evolutive de multe ori înșelătoare, prin manifestările clinice de foarte multe ori tardive, cât și prin complexitatea problemelor terapeutice, aspecte uneori foarte controversate și dificil de interpretat în practica medicală. O serie de simptome urinare pot apare în eritromieloză, în eritremie, în unele anemii hemolitice, în anumite forme de hemoglobinurii paroxistice, sau de hemoglobinurie nocturnă (boala Marchiafava- Mitchell).^{2,4}

Tumori vezicale s-au întâlnit la 4,5% din cazurile de boală Hodkin, în 1% din limfosarcoame cu invadare medulară și în reticulosarcoame.⁴

Infiltrația malignă a prostatei este și ea frecventă în leucoze și în limfoame.

Pe de altă parte, diagnosticul cancerelor urinare este uneori dificil deoarece simptomele cu care se prezintă pacienții nu sunt proprii simptomelor urinare, ci sunt de împrumut. În acest sens este suficient să amintesc manifestările febrile ale unor cancere renale, poliglobulia sau unele hipercalemii, în care numai examenul clinic foarte complet poate orienta spre un diagnostic corect.

Simptomatologia înșelătoare și evoluția atipică îngreunează mult stabilirea unui diagnostic precoce,

urmat de un tratament chirurgical radical, ceea ce întuneacă evident prognosticul acestor bolnavi.

Un număr mare de pacienți se prezintă tardiv, ridicând probleme mai degrabă de ordin etic și moral. La această categorie de pacienți mă voi referi în cele ce urmează, în dorința noastră de a-i ajuta, de a le alina suferința și în cele din urmă de a le prelungi viața. De multe ori această categorie de pacienți și aparținătorii lor ridică în fața noastră probleme mult mai complexe decât pacienții diagnosticați în fază terapeutică radicală. Asistența acestor bolnavi este dificilă și necesită o mare responsabilitate medicală, în intenția de a stabili o indicație terapeutică adecuată și de a aduce cât mai puțină suferință pacientului, conform principiului "primum nil nocere deinde salutare".

Pentru pacienții cu cancer renal local avansat sau metastatic există 4 modalități terapeutice:

1. chirurgia citoreductivă urmată de imunoterapie;
2. imunoterapie inițială, urmată de nefrectomie, la cei cu răspunsuri pozitive;
3. nefrectomie asociată de extirparea unei metastaze unice;
4. imunoterapia.

Din păcate tratamentul acestei categorii de bolnavi în general are unele particularități la noi, datorită existenței rețelei de oncologie. Astfel, în clinicile de urologie se realizează numai latura pur chirurgicală a tratamentului oricărui neoplasm urinar, urmând ca

tratamentul radioterapic și/sau citostatic să fie realizat prin rețeaua de oncologie. Aceasta îngreunează foarte mult urmărirea acestor pacienți, mulți dintre ei fiind pierduți, în cele din urmă, din evidența noastră.

Prima alternativă, nu poate fi aplicată decât la 2-3% din cazuri cu metastaze solitare. Intervenția poate avea loc într-un singur timp, sau metastaza este extirpată de obicei într-un serviciu chirurgical specializat.

Imunoterapia cu Interferon sau Interleukina 2 este urmată de rezultate efemere. Tratamentul cu Interferon a fost introdus în urmă cu 10 ani, în anul 1983, rata de remisiuni fiind de 14%, dintre care doar la 4% din pacienți se obțin remisiuni complete, remisiunile nu sunt însă echivalente cu vindecarea, deoarece persistă doar o scurtă vreme. Dacă la aceste constatări se adaugă și costul ridicat al acestui tratament sunt argumente suficiente și foarte serioase pentru care nu am folosit acest tratament adjuvant.⁸

În experiența noastră, cancerul renal metastazat este refractar la terapia hormonală, radio- și chimioterapie. Cel mai eficient agent chimioterapic în cancerul renal este Vinblastina, deși remisiuni complete nu se obțin niciodată.

25-33% dintre cancerle renale au metastaze în momentul prezentării la medic. În pofida nefrectomiei radicale în stadiile T₁-T₂ și T₃, aparent operabile, 20-25% din pacienți decedează până la 5 ani. În ceea ce privește evoluția cancerului renal cu metastaze operat se constată că 80% dintre acești pacienți decedează în primul an de la nefrectomie, dar alții în schimb, supraviețuiesc 5 sau mai mulți ani cu metastaze. Din această cauză, orice tumoră renală trebuie extirpată, în funcție de statusul biologic al bolnavului.²⁴

Metastazele pot apare chiar la 5-10 ani de la data nefrectomiei radicale.

Pentru ca problema tratamentului și evoluției pacienților cu cancer renal local avansat sau metastatic să fie privită ca o problemă de mare complexitate trebuie să amintesc un singur caz de remisie spontană a metastazelor pulmonare multiple, la o pacientă cu un cancer renal stâng formă febrilă T₃, la care după 6-7 ani de la nefrectomie am constatat dispariția completă a metastazelor pulmonare, fără nici un tratament medical asociat. Această constatare reprezintă încă un argument pentru nefrectomie în cancerul renal, acolo unde ea poate fi practică, în funcție de propagarea locală a tumorii.

Acolo unde tumoră renală nu poate fi extirpată, stadiul T₄ și T₄ am efectuat embolizarea tumorii, urmată de supraviețuire urmărită în timp până la 3 ani la unul din bolnavii noștri.

Tumorile pielo-caliceale și ureterale reprezintă 7% din totalul tumorilor uroteliale. Factorii cancerigeni cel mai cunoscuți sunt aminele aromatice, abuzul de nicotină și fenacetină. 30% din aceste tumori ale aparatului urinar superior se însoțesc în momentul diagnosticului de tumori vezicale.^{2,10,12}

O caracteristică a acestor tumori este gravitatea lor evolutivă, astfel 25% dintre bolnavi decedează în primul an de la diagnostic, iar 80% în cel de-al doilea

an. Deși sunt tot tumori uroteliale ele sunt mai grave decât tumorile uroteliale ale vezicii urinare, nu atât datorită caracterului histologic, cât mai ales posibilității mai rapide de penetrație.^{10,12}

Tumorile pielo-caliceale și ureterale avansate local sau asociate cu metastaze pot fi tratate prin chimioterapie sistemică, prin diferite scheme terapeutice care conțin Methotrexat și Cisplatin. Dezavantajul acestei chimioterapii este nefrotoxicitatea ambelor substanțe. Numărul redus de astfel de cazuri publicate în literatură și absența unor studii randomizate în acest domeniu face imposibilă aprecierea dacă această terapie prelungeste sau nu viața pacienților, în stadii tumorale avansate.

Cancerul vezical local avansat sau cu metastaze reprezintă 2% din tumorile maligne. La bărbat ocupă locul 4 după tumorile pulmonare, prostatice și ale colonului, în timp ce la femei ocupă locul 10. Vârsta de elecție a apariției cancerului vezical este între 60-70 de ani. Bărbații sunt afectați cu o frecvență de 3 ori mai mare decât femeile, iar diferența crește odată cu înaintarea lor în vârstă.²

75% dintre toți pacienții cu tumori vezicale prezintă în momentul primului diagnostic o tumoră vezicală superficială, 20% un cancer vezical local avansat, iar 5% din pacienții cu cancer de vezică au în momentul diagnosticului un cancer vezical cu metastaze.²⁴ Studiul nostru interesează aproximativ 25-30% din pacienții noștri în momentul diagnosticului.

Diagnosticul pozitiv și cel de stadiere s-a bazat pe examen clinic, uretroscopie în anestezie, când s-a efectuat și palparea bimanuală, TURV biptic, pentru încadrarea sigură a profunzimii de invadare tumorală. De asemenea am apelat la o serie de investigații imagistice cum sunt ecografia, CT, RMN. Nu am renunțat la urografie, investigație morfofuncțională care își menține în continuare caracterul său actual. De asemenea asociem radiografiile osoase și pulmonare pentru evidențierea unor metastaze mai rare în cancerul de vezică.

Cancerul vezical local avansat sau cancerul vezical metastatic are un prognostic fatal rapid și în consecință tratamentul curativ este limitat.

Cistectomia totală cu derivație urinară în Mainz puch II pe care o practicăm și noi se adresează numai unui mic procent din această categorie de pacienți și anume la cei cu cancer local avansat T₃, chiar T₄, dar care nu prezintă la data intervenției metastaze limfatice în ganglionii regionali sau metastaze unice sau multiple la distanță în diverse organe.

Chimioterapia generală (M-VAC) după cistectomia totală cu scopul de reducere a recidivelor locale sau de tratament al micrometastazelor existente în momentul cistectomiei totale. Acest tratament general, constând în administrare sistemică de cure de Metotrexat și Vinblastin sau Adriamicină și Cisplatin se realizează conform organizării rețelei de oncologie din țara noastră, în serviciile de oncologie.^{6,9}

În cazul acestei ultime alternative metodele terapeutice sunt și mai limitate. În aceste situații TUR.V

paliativ cu caracter hemostatic, citoreductiv și de mărire a capacității vezicale este metoda terapeutică de elecție în cazul acestei categorii condamnate de bolnavi.

Nu am recurs la derivația urinară Bricker, considerând-o ca o intervenție prea agresivă pentru un organism suferind de o boală gravă ajunsă într-un stadiu evolutiv atât de avansat. Pentru prezervarea timp îndelungat a funcției renale la pacienții cu cancere local avansate, cu răsunet înalt bilateral, ajunse în fază de anurie obstructivă folosim nefrostomia percutanată circulară.

În cazurile avansate unde tratamentul chirurgical de orice fel este depășit am formulizat vezica cu Formalină 10% cu scop hemostatic.

La acești pacienți efectuarea derivației urinare înalte este o problemă filozofică, o problemă etică sau morală. Această derivație reprezintă un ultim procedeu terapeutic care are ca scop prelungirea vieții acestor pacienți. Ea se efectuează numai cu consimțământul pacientului sau al aparținătorilor. Cele două traiecte de nefrostomie percutanată se realizează la aproximativ 7-10 zile interval, acolo unde revenirea la normal a constantelor de funcționalitate renală și starea generală a pacienților permit întrevăderea unei supraviețuiri la distanță. În asemenea situații am avut supraviețuiri până la 2 ani. Tubul de nefrostomie circulară percutanată fiind schimbat din 3 în 3 luni ambulator.

Prezervarea vezicii, în cazul pacienților cu cancere localizate la nivelul calotei (vertexului), într-un număr redus de cazuri (10% din tumorile vezicale) oferă numeroase beneficii chiar în stadiul T_3 (boală local avansată), intervenție de mai mică anvergură decât cistectomia radicală, nu este necesară derivația urinară, fiind conservată și funcția sexuală. În absența extensiei la distanță a bolii (metastaze limfatice sau în diverse organe) calitatea vieții este net superioară față de cea a pacienților cu cistectomie radicală, de asemenea și indicele de supraviețuire, dacă excreza a fost făcută local în limite oncologice.^{6,13}

Supraviețuirea acestei ultime categorii de pacienți aduce un plus de optimism pentru acești pacienți, iar asocierea chimioterapiei adjuvante M-VAC s-a însoțit de supraviețuiri la 5 ani la peste 25% din bolnavii noștri.

Statistic cel mai frecvent cancer al bărbatului (depășindu-l pe cel pulmonar și pe cel de colon) este cancerul de prostată, reprezentând 32% din totalul cancerelor la bărbat. Frecvența maximă se întâlnește în deceniul al VIII-lea de viață.²

Cancerul de prostată reprezintă astfel o importantă problemă de sănătate în întreaga lume. În țările dezvoltate cancerul de prostată este al II-lea cancer diagnosticat în ordinea frecvenței și a 4-a cauză de deces la bărbat.

De menționat că incidența cancerelor de prostată oculte (evidențiate la autopsie) este mult mai mare decât a celor clinic manifeste. Cele din urmă se caracterizează printr-o mare variabilitate în evoluția lor naturală, ducând la numeroase controverse în ceea ce privește atitudinea lor terapeutică. În consecință, tratamentul

cancerului de prostată este o permanentă provocare, care poate evolua de la o simplă supraveghere, la tratamentul agresiv, chirurgical (prostatectomia totală), depinzând de vârsta pacientului, de grading-ul și stadiul clinic și nu în ultimul rând de posibilitățile terapeutice ale fiecărui centru medical.

Tratamentul cancerului de prostată avansat cu sau fără metastaze (T_3 , T_4 , N_{1-4} , M_1). Cancerul de prostată este o tumoră heterogenă formată din celule hormonosensibile și hormonorezistente. Gradul hormonosensibilității va determina răspunsul inițial la deprivarea de androgeni. Dihidrotestosteronul este metabolitul activ necesar creșterii prostatice normale, CP poate utiliza pentru creșterea sa și alți precursori hormonal (cei proveniți din corticostuprenală).

Orhiectomia este cea mai ieftină și sigură metodă de cupare a androgenilor de origine testiculară. După deprivare androgenică aproximativ 40% din pacienți au o oprire a evoluției bolii, în timp ce 20% din cancere vor continua să se dezvolte și să evolueze. Pe măsura trecerii timpului rezultatele tratamentului devin sigur ineficiente, datorită proliferării celulelor tumorale hormonorezistente. Supraviețuirea pacienților noștri cu cancer de prostată cu metastaze este în medie de 2 ani, aproximativ 80% dintre ei decedază în primii 5 ani.¹⁶

Până nu demult orhiectomia și estrogenii erau cele mai importante alternative pentru hormonoterapie. Dietilstilbestrolul în doză de 3 mg/zi, acționează prin supresia LH și printr-un efect puțin cunoscut la nivelul celulelor canceroase. Combinația celor două (orhiectomie + estrogeni) nu este superioară și nu modifică speranța de viață (Smith). Estrogenii tind actualmente să fie abandonate, deoarece 20-30% din pacienți prezintă complicații cardio-pulmonare letale, tromboembolism, edeme periferice și retenție lichidiană.

Astăzi s-a trecut la medicamente mai eficiente și cu efecte secundare mai puțin importante. Astfel sunt analogii (acetatul de leuprolid, goserelina și buserelina). Eficacitatea lor este similară cu orhiectomia + tratamentul cu estrogeni. Preparatul Zoladex (goserelină depot) cu administrare lunară (3,75 mg) și mai recent la 3 luni (11,25 mg) nu este pe lista medicamentelor compensate la noi în țară. Datorită prețului prohibitiv este utilizat de un număr mic de pacienți.¹⁷

Mai frecvent este utilizată blocada androgenică maximă (MAB), în care orhiectomia este asociată cu antiandrogenii. Dintre antiandrogeni, am preferat antagoniștii androgenilor: Androcur 200-300 mg/zi și Eulexine 3x250 mg/zi, inhibitorilor sintezei de androgeni: Spironolactonă, Aminoglutatimidul și Ketoconazolul. Avantajul primei categorii de medicamente constă în conservarea libidoului la cea mai mare parte din pacienți, spre deosebire de categoria a II-a care prezintă efecte secundare importante.

Urmărirea supraviețuirilor acestor bolnavi este imposibilă deoarece după orhiectomie ei sunt îndrumați spre Oncologie de unde primesc mai departe tot restul vieții tratamentul cu antiandrogeni.

Tratamentul paliativ se referă la pacienții cu dureri osoase prin metastaze, la cei cu obstrucție subvezicală și la cei cu anurie prin invazie trigonală.

În primul caz am recurs la radioterapie tot prin serviciul de oncologie. La pacienții cu obstrucție subvezicală am recurs la orhiectomie și MAB și/sau la rezecție transuretrală.

La ultima categorie de pacienți, acolo unde se dorește prelungirea vieții am efectuat o derivație urinară înaltă. Durata supraviețuirii acestor pacienți nu depășește 6 luni de la data efectuării nefrostomiei circulare percutanate.

În cancerul de prostată hormonorezistent tratamentul este asigurat tot de serviciile teritoriale de oncologie, remisiuni complete nu se obțin niciodată fie că se administrează unul sau mai multe citostatice cum ar fi 5-Fluorouracil, Adriamicină și Methotrexat sau Mitomicină.⁵

Un efect analgetic de scurtă durată am obținut prin administrare de Estramustin fosfat, care are un efect antigonadotrop și citostatic.

Cancerul testicular reprezintă 1% din cancerele masculine și 4% din cancerele tractului urogenital la bărbat. Este cel mai frecvent cancer între 15-35 ani. În 97% din cazuri tumoarea este unilaterală și doar în 3% din cazuri tumorile testiculare sunt bilaterale (Hautman). În circa 5% din cazuri cancerele testiculare se dezvoltă pe testiculul ectopic abdominal.^{2,11}

În clinica noastră cancerul de testicul este diagnosticat prin investigațiile clinice, biochimice (markeri tumorali) ecografie și investigații radiologice: urografie intravenoasă, examen pulmonar, computer tomografie. Diagnosticul clinic este apoi confirmat prin examenul histopatologic al piesei operatorii.

Deoarece cancerul de testicul survine la o vârstă relativ tânără și metastazează precoce (sistem limfatic, plămân - 12% și oase), trebuie socotit un cancer deosebit de grav.

De altfel 33-60% din pacienți au deja metastaze când sunt examinați pentru prima dată.

Între cancerele cu care este confundat urologul, cancerul de testicul este cel mai grav. Evoluția spontană este întotdeauna fatală în decurs de 2-3 ani, cu excepția coriocarcinomului unde este mult mai scurtă. Cancerurile testiculare sunt grave pentru că afectează predominant vârstele tinere, au o arie limfatică foarte mare și în ciuda faptului că testiculul este foarte superficial situat și foarte ușor de examinat, diagnosticul se stabilește excepțional de rar în faza inițială.¹¹

În cancerul testicular local avansat sau metastatic, după orhiectomia radicală pe cale inghinală, pacientul este îndrumat spre Institutul Oncologic Cluj sau București unde li se completează tratamentul chirurgical local cu radioterapie și/sau citostatice (Vinblastin, Actinomicină D, Bleomicină, Cisplatin și Ciclofosfamidă) și urmărire prin rețeaua de oncologie. Trebuie să menționăm că o serie de pacienți au fost tratați după diagnostic clinic, ecografic și radiologic cu mult succes la Delpesti Korhaz de către Dr. Kisbenedek

Laszlo, mulți dintre ei cu o supraviețuire de peste 5 ani și o calitate a vieții deosebit de bună.

Fiind un cancer care apare cu precădere la vârsta tânără, tratamentul trebuie aplicat indiferent de stadiul în care este diagnosticat, deoarece în ciuda gravității sale s-a demonstrat că tumorile testiculare maligne răspund foarte bine la tratament (cel mai bine dintre toate cancerurile). Chirurgia și polichimioterapia sunt urmate de rate superioare de supraviețuire la 5 ani, spre deosebire de alte cancere urologice.³ Stadiile avansate pentru cancerurile testiculare sunt stadiile III A (cu metastaze retroperitoneale și în mediastin, dar fără metastaze viscerale) și stadiul III B cu metastaze viscerale.

În seminoame, în stadiul III A facem orhiectomie lărgită și iradiere cu 3-4000 r pe zonele inghinale, iliace și paraaortice și o doză suplimentară de 2000-2500 r mediastinal și supraclavicular. Se adaugă de asemenea și chimioterapia (Vinblastină, Actinomicină D, Bleomicină, Cisplatin și Ciclofosfamidă).

În stadiul III B (metastaze viscerale) se efectuează același tratament, în plus metastazele viscerale vor fi iradiate local cu doze de 3500-4000 r. Chimioterapia va fi mai prelungită decât pentru stadiile I și II.¹⁴

Caracteristică seminomului este radiosensibilitatea deosebit de mare.

În tumorile neseminomatoase, tratamentul chirurgical constă în orhiectomie lărgită + limfadenectomie retroperitoneală (la Institutul Oncologic Cluj) și chimioterapie cu aceleași droguri ca și în cazul seminomului.

În cazul bolnavilor cu metastaze pulmonare, după tratamentul amintit se trece la excizia chirurgicală a metastazelor.

CONCLUZII

Tratamentul tumorilor maligne ale aparatului urinar este o problemă complexă, multidisciplinară. Dacă în fază precoce tratamentul chirurgical este chemat să suprimă tumoarea în totalitate, fiind urmat de vindicări durabile, în fazele avansate local sau în cele metastatice, rezultatele tratamentului în general nu sunt impresionante.

Mai mult, stăpânirea bolii neoplazice urologice devine iluzorie în fazele local avansate sau metastatice, când sunt depășite posibilitățile imunologice proprii de apărare, iar resursele locale și generale sunt epuizate și, când prognosticul "quo ad vitam" este rezervat.

Un lucru este bine știut, cu cât resursele terapeutice sunt mai eficiente, cu atât costurile tratamentului sunt mai ridicate. De exemplu chimioterapia, una din laturile extrem de costisitoare ale tratamentului cancerului în general. Deși sunt puține cazuri de vindecare a cancerelor urologice sub chimioterapie, noile protocoale de chimioterapie, noile droguri sintetizate au valențe de completă curabilitate, dacă ne gândim la cancerul testicular, neoplazia cu cele mai bune rezultate terapeutice dintre cancerurile urologice la ora actuală.

Tratamentul și vindecarea cancerelor urologice este o problemă de viitor, prezentul caracterizându-se doar printr-o impresionantă acumulare de cunoștințe și rezultate favorabile și de durată obținându-se încă într-un număr mic de cancere.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERTSEN P, HANLYE JA, MURPHY S - *Statistical consideration when assessing outcomes following treatment for prostatic cancer*, J Urol, 1999, 162:439-444.
2. BLACK RJ, BARY F, PARKIN DM - *Cancer incidence and mortality in the European Union. Cancer registry data and estimates of natural incidence for 1990*, Eur J Cancer, 1997, 33:1075-1107.
3. BOJA R - *Curs de Urologie*, University Press Tg-Mureș, 2000, 171.
4. BURGHELE TH - *Patologie chirurgicală: Cancerul renal*, vol VI, Ed Med, București, 1972, 567-602.
5. IVERSEN P, ABRAHAMSSON PA, MULDER FA - *Advanced prostate cancer*, Eur Urol, 2001, 39, 60 (Curric Urol. 1-10).
6. MARBERGER M, STOCKIE M, PANSADORO V - *Management on outcome in invasive and locally advanced bladder cancer*, Eur Urol, 2001, 40, 5 (Curric. Urol. 1-9).
7. MESTING HM, MANOLO J, SAROSDY M et al - *Immediaty hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer*, N Engl J Med, 1999, 341:1781-1788.
8. MICKISH G, CARBELLIDO J, HELLSTEN S - *Guidelines on renal cell cancer*, Eur Urol, 2001, 40:252-255.
9. OESTERLINCK W, LOBEL B, JAKSE G - *Guidelines on bladder cancer*, Eur Urol, 2002, 41:105-112.
10. PROCA E - *Tratat de patologie chirurgicală: Tumorile pielocaliceale și ureterale*, Ed Med, București, 1984, 2:166-181.
11. PROCA E - *Tratat de patologie chirurgicală: Tumorile testiculare*, Ed Med, București, 1984, 2:294-336.
12. SINESCU I - *Urologie clinică: Tumorile uroteliale înalte*, Ed Med Amaltea, București, 1998, 218-226.
13. SINESCU I - *Urologie clinică: Tumorile vezicii urinare*, Ed Med Amaltea, București, 1998, 218-239.
14. SINESCU I - *Urologie clinică: Tumorile testiculare*, Ed Med Almatea, București, 1998:270-278.



Principii de dozare a agenților antimicrobieni în hemofiltrarea continuă veno-venoasă

Ioana Ghițescu¹, Sanda Maria Copotiu¹, L. Azamfirei¹, Ruxandra Copotiu¹

Tehnicile de epurare extrarenală continuă câștigă tot mai mult teren în terapia pacientului critic, nu numai ca tratament al insuficienței renale, ci și cu indicație non-renală, în afecțiuni specifice pacientului de terapie intensivă, acolo unde se dorește epurarea mediatorilor reacției inflamatorii sistemice (SIRS). Lipsa unor date de literatură referitoare la dozajul antibioticelor în condițiile unor debite de ultrafiltrare din ce în ce mai mari, adaptate definițiilor de high-volume hemofiltration, face dificilă antibioterapia la pacientul septic tratat cu hemofiltrare continuă veno-venoasă. În lumina datelor existente până în prezent, autorii încearcă să standardizeze regulile de dozare a diferitelor clase de agenți antimicrobieni la pacientul critic, tratat cu hemofiltrare continuă veno-venoasă (CVVH).

Cuvinte cheie: CVVH, hemofiltrare, antibioterapie, insuficiență renală, sepsis.

Continuous renal replacement therapies are increasingly used in the management not only of acute renal failure in critically ill patients, but also as an extracorporeal blood purification for sepsis and systemic inflammation (SIRS). Few data are available in literature to calculate the right dosage for antibiotics given to patients undergoing high-volume hemofiltration, making this a very difficult problem for day today practice. Gathering the existing data, the authors try to assess some rules for antimicrobial agents' dosage in septic patients undergoing CVVH.
Key words: CVVH, hemofiltration, antibiotherapy, renal failure, sepsis.

Particularitățile terapiei cu agenți antimicrobieni, la pacientul critic, se referă nu numai la clasificarea antibioticelor în „time-dependent killing” și „concentration-dependent killing”, ci și la faptul că, la această categorie de pacienți, clearance-ul normal al drogului, volumele de distribuție, timpii de înjumătățire și chiar farmacodinamia drogului sunt modificate, consecință a multiplexelor dezechilibre și insuficiențe de organ specifice bolnavului din terapia intensivă.² Efectele toxice ale metaboliților nu pot fi diferențiate clar de manifestările afecțiunii de bază; pe de altă parte, la pacientul cu sepsis, în diferitele sale forme de gravitate, riscul subdozării antibioticului este mai mare decât riscul supradozării acestuia.

În ceea ce privește eliminarea drogurilor pentru terapiile substitutive renale continui, mai ales CVVH, nu există recomandări clare în PDR (Physicians' Desk Reference), comunicările sunt de tip „case report”, sau

studii pe serii mici de pacienți, nu există omogenitate tehnică pentru studiile raportate, iar modele artificiale nu au valoare predictivă.⁹

Principiile generale de dozaj a drogurilor la pacientul cu insuficiență renală impun ajustarea dozei în funcție de clearance-ul de creatinină, cel mai frecvent utilizată fiind formula Cockcroft-Gault:

$\text{Clearance Creatinină} = (140 - \text{vârstă}) \times G / (72 \times \text{creatinina serică})$

Funcție de cifra obținută, medicul se poate adresa tabelelor din „Pocket Book of Infectious Disease Therapy” (Bartlett's), sau „Drug Prescribing in renal Failure: Dosing Guidelines for Adults” (Bennett's), sau PDR, sau orice recomandare a producătorului. Există însă diferențe semnificative între cifrele enunțate de tabele și realitatea pacientului critic cu insuficiență renală acută (IRA).⁴

Pentru orice administrare de antibiotic, ne vom referi la:

-doza de încărcare, administrată pentru a obține concentrația antimicrobiană dorită atât în sânge, cât și la nivelul focarului. Această doză nu diferă la pacientul anuric față de cel cu funcția renală integră, cu excepția aminoglicozidelor

-dozele de menținere. Acestea trebuie ajustate în funcție de clearance-ul creatininei (doza de anurie), la care se mai ia în considerare clearance-ul extracorporeal al drogului (doza de substituție), adică acea parte din drog eliminată prin CVVH.

Clearance-ul extracorporeal este considerat semnificativ numai când contribuie cu 25-30% la clearance-ul total.⁹ De asemenea, acesta este irelevant pentru acele droguri cu clearance non-renal mare, deci doza nu trebuie ajustată. În concluzie, doza de menținere se compune din doza de anurie + doza de substituție, la acele droguri cu clearance renal și extrarenal peste 25%.

Doza de substituție se poate determina astfel:

-(concentrația țintă - concentrația măsurată) x Volum Distribuție

-utilizând din tabele factorul de multiplicare a dozei de menținere (MDMF).⁴ Un exemplu este prezentat în tabelul I.

Tabelul I

ANTIBIOTIC	MDMF-CVVH
Ceftazidim	2,2
Ceftriaxon	3,4
Ciprofloxacina	2,4
Vancomicina	4,9

Și mai simplificat, rata filtrării glomerulare la pacientul anuric tratat cu CVVH se poate aproxima cu un clearance de creatinină de 10-50 ml/ min, putând face astfel apel din nou la tabele, cu condiția ca tehnica CVVH să nu fie „high-volume”.

Bouman⁴ arată însă că există o diferență foarte mare, cu mici excepții, între ceea ce estimează majoritatea tabelelor existente și ceea ce se măsoară în realitate (Tabelul II).

Tabelul II

	Clearance măsurat	Clearance estimat
Ceftazidim	75	28
Ciprofloxacina	31	21
Fluconazol	30	31
Vancomicina	27	28

Determinanții clearance-ului extracorporeal pot fi clasificați după cum urmează:¹¹

1. dependent de drogul utilizat:

GM (greutate moleculară)

VD (volum de distribuție)

Legare de țesuturi

Legare de proteine

2. dependent de membrană (permeabilitate, suprafață)

3. tehnica CVVH (doza de epurare, fluxul de sânge, durata terapiei, pre sau post diluție)

4. alte variabile (necuantificabile, atribuite drogului și interacțiunii cu alte droguri, bilirubină, modificări de pH, atribuite filtrului prin colmatare, depuneri proteice pe suprafață, sau atribuite tehnicii prin recirculare, schimbare de filtru etc.)

Greutatea moleculară. Majoritatea drogurilor au GM până la 500 Da. Chiar și drogurile cu GM mare (vancomicina 1448 Da) trec ușor prin porii membranei de polisulfonă (al cărei punct de „cut-off” este de 10-30 kDa), dacă nu sunt legate de albumină (GM 69 kDa).

Volumul de distribuție (VD). O epurare masivă, dar dintr-un VD mare, nu necesită suplimentarea dozei, pe când o epurare dintr-un VD mic impune ajustarea dozei de antibiotic ce se filtrează (regula „butoiului de bere, respectiv a sticlei de bere din care se extrage câte o halbă”)^{6,9}. Macrolidele și fluorochinolonele au VD mare (aprox. peste 100 l), pe când penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, aminoglicozidele au VD mic (aprox. 20 l).

Legarea de proteine. Dacă datele de farmacocinetică a drogului respectiv atestă un procent mare de legare de proteine, ne așteptăm să nu obținem clearance al drogului prin CVVH, deci nu este necesară ajustarea dozei față de cea de anurie.

Deci, vom putea împărți agenții antimicrobieni după cum urmează:

1. Carbapenemi. Au eliminare și metabolizare renală, la care sunt suficiente niveluri plasmatice peste concentrația minimă inhibitorie pe o perioadă de 30% din intervalul de dozaj,⁷ cu VD relativ mic, legare redusă de proteine. Dintre aceștia:

Imipenem /cilastatin are eliminare renală, dar la anurici cilastatinul se acumulează mai mult față de imipenem. La ultrafiltrat de 3000 ml /h doza recomandată este de 2 X 1000 mg,¹⁴ deci neschimbată față de doza adultului cu funcție renală integră.

Meropenem. Are eliminare renală aproape exclusivă, doza recomandată la ultrafiltrat de 1,5 l/h fiind de 2 X 1000 mg, cu creșterea dozei la debite mai mari de ultrafiltrare. La fel, se observă că doza este neschimbată față de cea a pacientului cu funcție renală integră.^{7,8,13}

2. Piperacilin/ Tazobactam, are eliminare renală de 60-70%, VD diferite pentru cele două componente, cu acumulare relativă a tazobactamului în IRA. Acesta are și un clearance mai mare însă pe CVVH. Dozele recomandate la debite de ultrafiltrare mari, de peste 2000 ml/h sunt neschimbate față de doza pacientului cu funcție renală integră, fiind de 3 X 4500 mg.¹⁶

3. Linezolid are eliminare renală de 30%, legare de proteine 30%, VD de 40-50 l, doza recomandată pe CVVH, indiferent de debitul ultrafiltratului, nu trebuie ajustată față de cea uzuală de 2 X 600 mg.^{5,12}

4. Ciprofloxacina are eliminare renală de 70%, în IRA până la 50% fiind eliminat prin secreție transintestinală, are VD de 100l, doza de menținere pe CVVH fiind identică cu cea de anurie, adică aproximativ jumătate din doza uzuală.¹⁰

5. Aminoglicozidele au efect bactericid dependent de concentrație. Deși se recomandă evitarea

lor în IRA datorită nefrotoxicității, atunci când riscul vital septic o impune, doza de încărcare va fi 1/3 din doza uzuală, cu reducere de 50% a dozelor următoare la 24 ore și monitorizare de niveluri serice.¹

6. Vancomicina are eliminare renală de peste 90%, are moleculă mare, dar este filtrabilă prin polisulfonă. Nu există recomandări de dozare, ci doar de măsurare a nivelurilor serice.^{3,15}

7. Fluconazol are 80% eliminare renală, VD de 0,65 l/kg, se recomandă doze de 400 mg/ zi, pe CVVH la debite de 2000 ml/h de ultrafiltrare.

8. Amphotericina B are moleculă mare, VD mare, nu se recomandă ajustarea dozelor pe CVVH.⁹

CONCLUZII

1. Doza de încărcare a agentului antimicrobian la pacientul cu IRA și CVVH este independentă de funcția renală, cu excepția aminoglicozidelor.

2. Doza de menținere depinde de calea de eliminare a drogului. GM, VD și legarea de proteinele plasmatic

3. Drogurile cu clearance non-renal nu necesită ajustarea dozei pe CVVH

4. Drogurile cu VD mare nu necesită suplimentarea dozei de anurie pe CVVH

5. Utilizarea tabelor existente se poate face (cu rezerva acurateții valorilor) în trei moduri:

a. aproximând clearance-ul de creatinină al pacientului anuric supus CVVH cu 10-50 ml/ min

b. Folosind MDMF pentru a multiplica doza de menținere

c. Folosind tabele cu valori precalculate pentru debite diferite de ultrafiltrare.

6. În sepsisul sever și șocul septic este preferabilă o dozare ușor excedentară a agentului antimicrobian decât subdozajul acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. BEAUCAIRE C - Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? Clin Microbiol Infect, 2000; 6: 357-362
2. BOHLER J, DONAUER J, KELLER F - Pharmacokinetic principles during CRRT. Drugs and dosage. Kidney, 1999; 56: S24-S28
3. BOREBOOM FTJ, VERVERS FFT, BLANKESTIJN PJ, ET AL - Vancomycin clearance during CVVH in critically ill patients. Intensive Care Med, 1999; 25:1100-1104
4. BOUMANC, KAN H, SCHULTZ M ET AL - The removal of antibiotics during CVVH in critically ill patients with acute renal failure: measured versus estimated CVVH clearance. Crit Care Med, 2005; 9:S14-S15
5. BRIER ME, STALKER DJ, ARONOW DR ET AL - Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother, 2003; 47: 2775- 2780
6. KRUEGER WA - Dosing of antibiotics in critically ill patients during CRRT. Res Adv Antimicrob Agents Chemother, 2000;1:49-58
7. KRUEGER WA, NESSER G, SCHUSTER H ET AL - Correlation of Meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving CVVH. Chemother, 2003; 49: 280-6
8. KRUEGER WA, NESSER G, SCHUSTER T ET AL - Correlation of Meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving CVVH. Chemotherapy, 2003 ; 6: 280-286
9. KRUEGER WA, SCHROEDER TH, HANSEN M - Pharmacokinetics of Antibiotics During Continuous Renal Replacement Therapy in Vincent JL ed. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine , Springer, 2005 : 349- 359.
10. MALONE RS, FISH DN, TEITELBAUM I - Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during CRRT in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 2949-2954
11. REETZE-BONORDEN P, BOHLER J, KELLER F - Drug dosage in patients during CRRT. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 1993; 24: 362-379
12. SCHROEDER TH, HANSEN M, STEPHAN M ET AL - Elimination of linezolid by an in vitro extracorporeal circuit model. Int J Artif Org, 2004; 27: 473-479
13. SCHROEDER TH, KRUEGER WA, HANSEN M ET AL - Elimination of meropenem by CVVH: an in vitro one compartment model. Int J Artif Org, 1999; 22: 307-312
14. TEGEDER J, BREMER F, OELKERS R, ET AL - Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing CVVH. Antimicrob Agents Chemother, 1997; 41: 2640-2645
15. UCHINO S, COLE L, MORIMATZS H, ET AL - Clearance of vancomycin during high-volume hemofiltration: impact of predilution. Intensive Care Med, 2002; 28: 1664-1667
16. VALTONEN M, TIULA E, TAKKUNEN O, ET AL - Elimination of the piperacilin /tazobactam combination during CVVH and CVVHDF in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother, 2001; 48: 881-885

Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. IV. Prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism și realizarea bibliotecilor de chimie combinatorială, asistată de calculator

N. Sánta¹, B. Tóké¹, L. Ferencz²

În lucrările noastre anterioare am prezentat principiile prospectării medicamentelor, bazate pe retrometabolism, aducând numeroase exemple ilustrative în acest sens. În ultimii ani, datorită dezvoltării rapide a acestui domeniu, plecând de la un anumit compus, cap de serie, poate fi obținut un număr mare de derivați candidați posibili, dar selectarea celor mai promițători este greoaie și necesită mult timp. Cu ajutorul metodelor computerizate, elaborate în acest scop, care vizează calcularea unor parametri referitori la volumul molecular, aria moleculară, distribuția de sarcini electrice, polarizabilitatea, solubilitatea în apă de coeficientul de repartitie și alte caracteristici moleculare, a devenit posibilă prospectarea nu numai în sens calitativ dar și cantitativ în cadrul acestei abordări. Prin elaborarea unui sistem expert – pe baza regulilor de modelare și selectare a structurilor posibile – prospectarea cantitativă a devenit și mai eficientă. Autorii prezintă concepția de bază a acestei modelări asistate de calculator în vederea obținerii unor medicamente sau substanțe chimice moi (soft), trecând în revistă etapele și criteriile de departajare a candidaților, respectiv calcularea cifică a factorului de departajare. Aceste principii sunt exemplificate cu ajutorul diferitelor combinații concrete. Deoarece pentru sinteza și analiza compuşilor doriți se folosesc din ce în ce mai frecvent și eficiente metodele chimiei combinatoriale, realizarea unei baze de date referitoare la acestea este absolut necesară. Se prezintă principiile sistemelor expert folosite în acest scop.

Cuvinte cheie: retrometabolism, generare de structuri, prospectare de medicamente

In our previous papers we have presented the principles of the retrometabolism based drug design and have described numerous illustrative examples in this field. In the last years due to the considerable development of retrometabolic drug design, a large number of possible analogue structures of a lead compound can be designed, but finding the best drug candidate among them may prove tedious and difficult. Fortunately, computer methods developed to calculate various molecular properties such as molecular volume, surface area, charge distribution, polarizability, aqueous solubility, or partition coefficient permitting not only the qualitative design, but the quantitative one. The capabilities of quantitative design have been further advanced by developing expert systems that combine the various structure-generating rules with the modelling software. The authors describe the basic computer-aided modelling conception of the soft drugs or chemicals and enumerate the ranking criteria and rules of the candidates, furthermore the calculation of the ranking coefficient. These principles are illustrated with different concrete compounds.

Taking into consideration that for the synthesis and analysis of the desired compounds combinatorial chemistry methods are utilised more and more frequently, the realization of a data-base library is absolute necessary. The expert system principles are described.

Key words: drug design, retrometabolism, structure-generation

În lucrările noastre anterioare⁵⁻⁷ am prezentat principiile de bază ale prospectării medicamentelor, bazate pe retrometabolism și am adus numeroase exemple ilustrative în acest sens. Pentru a reaminti doar ceea ce este absolut necesar, subliniem că Bodor și colab.¹⁻³ au propus pentru prima oară combinarea abordărilor pentru prospectarea medicamentelor bazate pe relațiile clasice *structură chimică-activitate biologică* (relații de activitate structurală, SAR) cu relațiile *structură chimică-metabolism* (relații de metabolism

structural, SMR). Această combinație a fost denumită *abordare retrometabolică a prospectării de medicamente* (RMDD). Principiul de bază a acestei din urmă abordări este că metabolismul medicamentului trebuie luat în considerare într-o etapă foarte timpurie a prospectării pentru a se prevedea comportamentul farmaconului în organism. Noua entitate chimică, prospectată, va avea înglobată în structura sa moleculară specificitatea și selectivitatea farmaconului față de ființă. Strategia RMDD cuprinde două metode distincte în vederea îmbunătățirii indicelui terapeutic al medicamentului: realizarea unor *sisteme chimice de livrare* (*Chemical Delivery Systems, CDS*) și prospectarea de *medicamente moi* (*Soft Drugs, SD*).

Sistemele chimice de livrare sunt definite de Bodor și Brewster drept combinații chimice biologic inactive,

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

²Facultatea de Inginerie și Științe Umanistice din Târgu-Mureș, Universitatea Maghiară din Transilvania Sapientia

Adresa de corespondență: farm. Santa Nandor, Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

produse prin sinteze chimice cu formare de legături covalente între medicament (D) și molecula "carrier" (transportor), prospectate special, sau alte grupări (Figura 1). Eliberarea lui D din CDS se realizează enzimatic în compartimentul țintă. Modificările chimice mai au în vedere optimizarea proprietăților moleculare privind procesele de distribuție, eliminare și activare (funcții F).

Cealaltă clasă a RMDD, net diferită de CDS, cea a medicamentelor moi, poate fi considerată ca o abordare specială a livrării medicamentului la țintă. Diferența principală constă în faptul că în timp ce CDS este inactiv și necesită reacții enzimactice secvențiale pentru livrare la țintă sau/și activare, SD este un agent biologic activ, urmând să fie dezactivat într-un mod previzibil și controlabil, după ce și-a îndeplinit rolul său terapeutic de trasor organotrop. Aceste medicamente parcurg mai multe etape metabolice complexe până la metabolii analogi $M_1, \dots, M_n$ și intermediarii reactivi $I_1^*, \dots, I_n^*$. Esențial este că aceste sisteme simplifică, într-un mod prevăzut în prospectare, potențialul de transformare-distribuție -activare față de cel caracteristic medicamentului de bază. Pe baza abordării medicamentelor moi, pot fi generate diferențe foarte semnificative în distribuția medicamentului considerat (livrare la anumite ținte), prin misiunea retroactivă - prin prospectare - a unui metabolism avantajos.

Datorită flexibilității remarcabile a prospectării prin retrometabolism, poate fi obținut un număr mare de structuri analoge. Identificarea candidatului optim din ele poate ridica dificultăți mari. Din fericire, metodele computerizate elaborate pentru calcularea diverselor proprietăți moleculare, cum sunt volumul molecular, aria suprafeței, distribuția de sarcini

electrice, polarizabilitatea, solubilitatea, coeficientul de repartiție fac posibilă o prospectare mult mai cantitativă. Performanțele acestei prospectări au condus la elaborarea unor sisteme expert care combină diferitele reguli de generare a structurilor cu un software predictiv dezvoltat pentru stabilirea ordinii lor, bazată pe analogii. Arhitectura acestui procedeu de prospectare este prezentată în figura 1.

2. Rolul și caracteristicile sistemului expert

2.1. Generarea structurilor

Sistemul conține, ca parte componentă importantă, regulile de transformare a unor substructuri ale compusului de bază conform principiilor prospectării retrometabolice. Pentru abordarea medicamentelor moi (soft drugs) se bazează în special pe cele două strategii cele mai promițătoare, cea a metabolitului inactiv și cea a analogului soft. Acest program poate genera metabolii oxidați obișnuiți; de exemplu el poate găsi grupările $-CH_3$, $-CH_2OH$ sau alte grupări alchilice sau arilice și le înlocuiește cu $-COOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-C_6H_4OH$ etc.

În mod corespunzător, calculatorul poate regenera apoi medicamente soft noi active prin derivatizarea metabolitului "oxidat". Programul poate genera, de asemenea, analogi soft prin înlocuirea grupărilor metilenice /hidroximetilenice vecine și înlocuirea lor cu funcțiile esterice $-O-CO-$ și esterice inverse $-CO-O-$ izosterice / izoelectronice.

2.2. Rânduirea

Deoarece în multe cazuri este generat un număr mare de structuri analoge, este de dorit să se aibă anumite predicții privind activitatea sau/și toxicitatea lor pentru a evita sinteza și testarea tuturor acestor structuri, ceea ce ar consuma mult timp. Sistemul expert

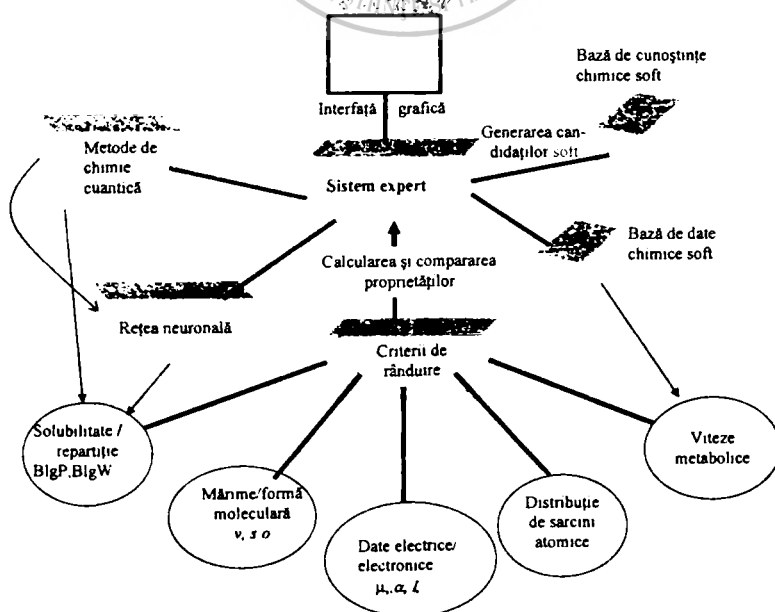


Figura 1. Arhitectura unui sistem expert pentru proiectarea medicamentelor asistată de calculator

asigură o rânduire bazată pe apropierea proprietăților calculate față de cele ale compusului cap de serie, folosind geometrii optimizate obținute prin calcule semiempirice avansate AM1¹ pentru toate combinațiile care prezintă interes. Aceste calcule sunt suficient de sofisticate ca să poată furniza structuri cu geometrii moleculare și călduri de formare care să concureze cu exactitatea datelor experimentale. Metodele semiempirice oferă o imagine calitativă asupra distribuției sarcinii electrice, momente dipolare, lungimi de legături; aceste calcule sunt astăzi accesibile pentru multe molecule de interes medicochimic.

Deoarece multe structuri noi sunt analogi structurali apropiați (frecvent chiar izomeri), este important să se folosească cât se poate de multe proprietăți relevante. În versiunea prezentată aici, sunt

Pentru toți ceilalți analogi j sunt folosite diferențele relative corespunzătoare ($RF_j = \Delta/\Delta_j$). În cadrul fiecărei categorii (ζ , mărime/formă; ϵ , electric/electronic; P , solubilitate/repartiție; q , distribuția sarcinii atomice) se calculează media RF-urilor adecvate:

$$RF_\zeta = (RF_\zeta^v + RF_\zeta^f + RF_\zeta^o)/3;$$

$$RF_\epsilon = (RF_\epsilon^e + RF_\epsilon^a + RF_\epsilon^p)/3.$$

$$RF_P = (RF_{lgP}^s + RF_{lgW}^s)/2;$$

$$RF_q =$$

Valoarea finală este media acestora: $RF = (RF_\zeta + RF_\epsilon + RF_P + RF_q)/4$.

Cu cât valoarea este mai mică, cu atât analogia este mai bună.

Prin urmare, procesul de prospectare asistată de calculator se concentrează în 6 etape majore:

1. generarea medicamentelor moi;

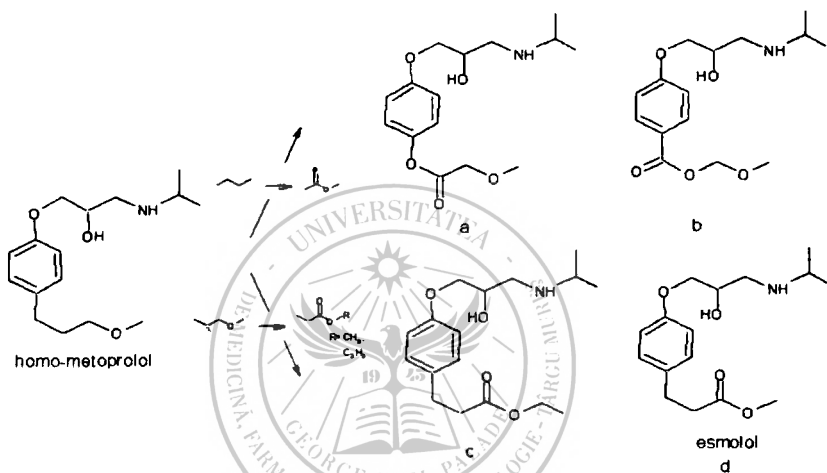


Figura 2. Proiectarea unui medicament „soft”, esmololul, plecând de la homo-metoprolol, drept compus lider

utilizate patru categorii de parametri cu aceeași pondere pentru descrierea relațiilor izosterice/izoelectronice: descriptorii privind mărimea/forma moleculei (volumul, V ; aria suprafeței, S ; ovalitatea, O); proprietăți electronice (moment dipolar, μ ; polarizabilitatea medie, α ; potențialul de ionizare, I); solubilitatea/coeficient de repartiție presemnalate (lgW , lgP_{oe}) și distribuția sarcinii atomice pe porțiunile neschimbate. Toți acești parametri pot fi obținuți din optimizarea semnelor de ieșire și joacă un rol important în determinarea proprietăților de legare și de transport; ei pot descrie relativ bine analogia izosterică/izoelectronică. Un subrutin aparte, bazat pe metabolismul experimental al structurilor analoge, se folosește pentru a estima aproximativ viteza metabolismului hidrolitic.

Având în vedere că aceste proprietăți se măsoară în unități diferite și variază în intervale diferite, factorul de rânduire (ranking factor, RF) se compune în următorul mod: Se calculează toate diferențele față de compusul cap de serie. Pentru fiecare proprietate P se acordă un RF de unitate ($RF_i = 1$) pentru analogul i care are cea mai mică diferență absolută față de „lider”: $\Delta_i = Abs(P_i - P_0)$.

2. manipularea și optimizarea compusului lider și a medicamentelor moi;

3. calcularea descriptorilor geometrici (V , S , O);

4. calcularea proprietăților electronice necesare și a distribuției de sarcină;

5. calcularea lui $lgPo/a$ și lgW folosind ecuațiile din analiza de regresie sau din abordarea rețelei neuronale;

6. rânduirea candidaților de medicamente moi.

Urmând sinteza și testarea experimentată a celor câțiva candidați considerați ca să se obțină cei mai buni, sunt posibile și alte rafinamente în continuare;

Tabelul 1. Ordinea de rânduire a analogilor homo-metoprololului

	RF_ζ	RF_ϵ	RF_P	RF_q	RF
d (esmolol)	1,00	3,30	2,10	1,00	1,85
c	21,00	5,35	4,82	1,44	8,15
a	7,37	2,53	10,15	18,52	9,64
b	9,70	16,13	14,34	15,37	13,89

rezultatele experimentale pot sugera ponderări diferite ale proprietăților considerate. Iată câteva exemple ilustrative:

(1) *Esmolol*. Plecând de la homo-metoprolol (lider) au fost generate 4 analogi soft prin înlocuirea grupărilor metilenice vicinale cu cele esterice amintite.

Proprietățile considerate au fost calculate cu ajutorul AM1. Valorile obținute pentru compusul lider sunt următoarele: $V = 290,71 \text{ \AA}^3$, $S = 371,35 \text{ \AA}^2$, $O = 1,75$, $\mu = 1,50 \text{ D}$, $\alpha = 23,15 \text{ \AA}^2$, $I = 9,01 \text{ eV}$, $\text{Blg}P = 3,09$, $\text{Blg}W = 0,77$. În tabelul I sunt prezentați factorii de rânduire ai analogilor generați și așezați în ordinea descrescândă a analogiei globale. Distribuția de sarcini a fost comparată pentru atomii din ciclul aromatic și din catena de β -aminoalcool, inclusiv atomii de hidrogen.

Rezultatele indică clar că analogul mai bun din toate punctele de vedere este esmololul, un β -blocant soft de acțiune ultra scurtă, cu administrare intravenoasă.

(2) *Dexanabinol (HU-211) analogi*. Dexanabinolul (HU-211) este un enantiomer (+)3S,4S al unui derivat de tetrahidrocanabinol, care are doar o afinitate neglijabilă față de receptorii de canabinol, este un antagonist necompetitiv al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA). Analogii soft canabinoizi prezintă interes de ex. ca agenți antiglaucomatoși, deoarece canabinoizii produc scăderea PIO, într-o măsură semnificativă și dependentă de doză, chiar și la o utilizare topicală. Efectele puternice asupra SNC a canabinoizilor, producând efecte psihologice și cardiovasculare intense nedorite,

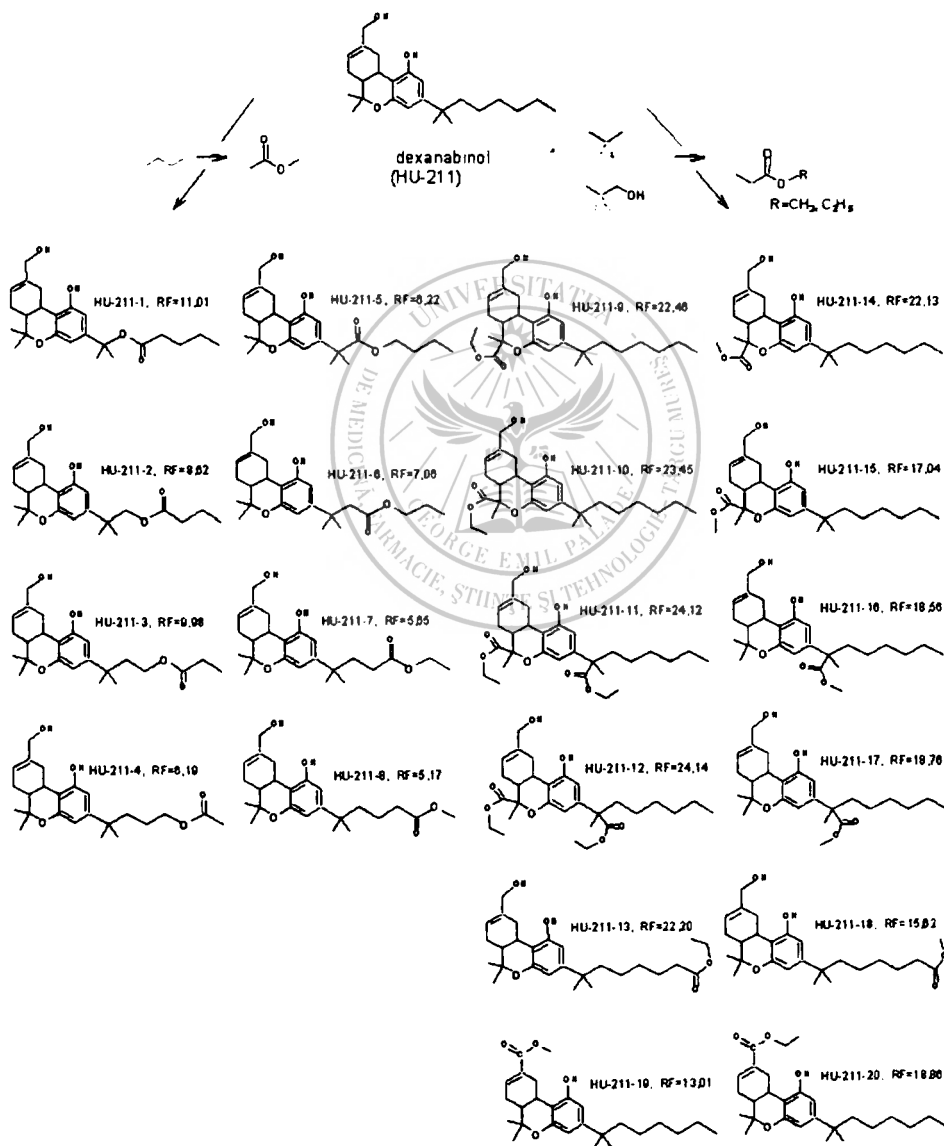


Figura 3. Generarea unor medicamente cu structuri „soft”, plecând de la dexanabinol ca lider. Sunt anexați factorii de rânduire RF

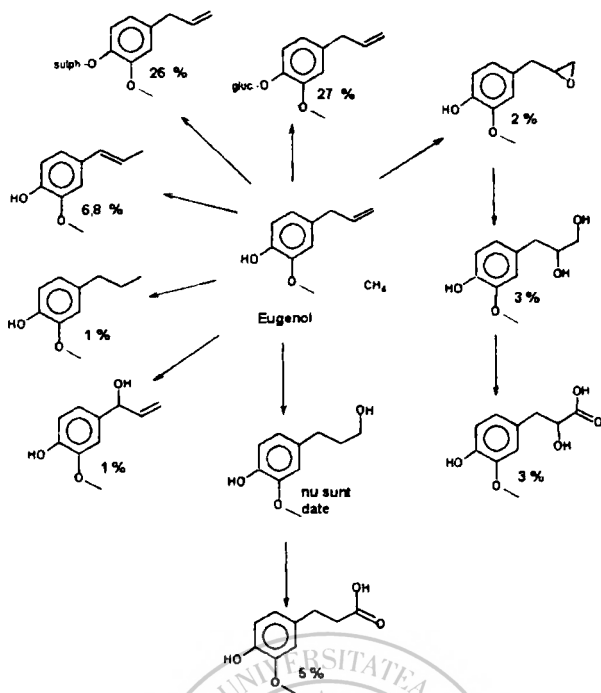


Figura 4. Arborele genealogic al eugenolului

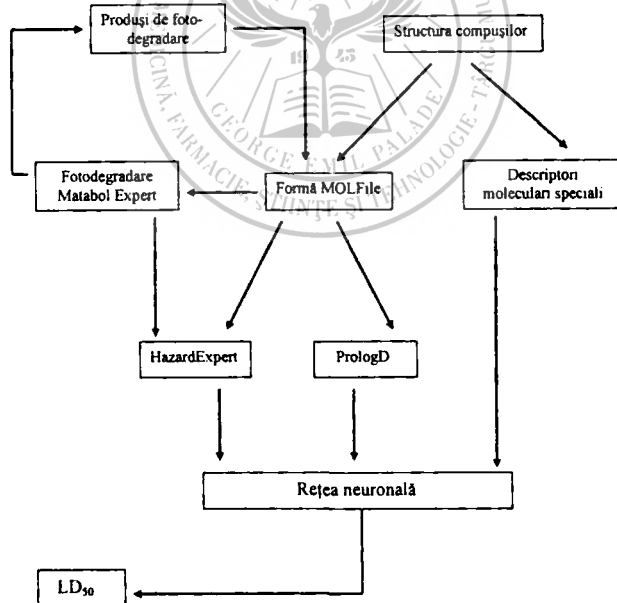


Figura 5. Sistem expert hibrid

diminuează în mare măsură potenţialul lor terapeutic în tratamentul glaucomului. Structura liderului şi a 20 de analogi soft, generaţi după regula de transformare discutate, sunt prezentate în schema din figura 3.

Valorile liderului sunt: $V = 397,72 \text{ Å}^3$, $S = 474,01 \text{ Å}^2$, $O = 1,81$, $\mu = 2,27 \text{ D}$, $\alpha = 32,86 \text{ Å}^2$, $I = 8,88 \text{ eV}$, $\text{Blg}P = 2,56$, $\text{Blg}W = -0,64$.

Factorii de rânduire finali sunt trecuţi la fiecare structură. În acest caz, ordinea este mai puţin clară.

Pentru selectarea finală trebuie luat în considerare şi metabolismul hidrolitic. În acest mod analogii 1, 2, 5 şi 6 sunt preferabili. În urma hidrolizei, aceştia pierd o catenă lungă şi se formează metaboli inactivi, catena voluminoasă fiind necesară pentru activitatea cannabinoidă.

Prima preferință îi aparține structurii 1 (Figura 3).

Merita a fi discutată mai amănunțit introducerea parametrului care caracterizează hidroliza. Bodor și Buchwald consideră drept un astfel de parametru unghiul solid în jurul atomului de oxigen carbonilic sp^2 corespunzătoare ariei calotei sferice van der Waals, delimitată de suprafețele van der Waals ale atomilor vecini. Această mărime caracterizează critic impedimentarea sterică a accesibilității oxigenului carbonilic în cursul hidrolizei.

Autorii citați au obținut pentru 61 de esteri, medicamente soft necongenerice, o corelație liniară multiplă satisfăcătoare ($p < 0,025$) între viteza de hidroliză, exprimată prin logaritmul timpului de înjumătățire și acest unghi, respectiv sarcina localizată pe carbonul carboxilic și coeficientul de repație:

$$\lg t_{1/2} = -(3,54 \pm 1,43) + (0,169 \pm 0,013)$$

$$\Omega_h^{0-} - (10,47 \pm 3,46) q_c + (0,105 \pm 0,044) Q \lg P$$

$$n = 61; r = 0,898; \sigma = \pm 0,356$$

Rezultă că primii parametri au influența cea mai mare asupra hidrolizei enzimatică (in vitro), ceea ce concordă cu mecanismul propus pentru această reacție. Modelul are o evidentă valoare cognitivă și predictivă.

Fără să intrăm în detalii tehnice, dorim să subliniem doar că există o relație mutuală între generarea structurilor analoge, respectiv compararea lor pe baza unor criterii cantitative (RF) și metodele chimiei combinatoriale, inclusiv sistemele expert corespunzătoare. Ideile de bază ale chimiei combinatoriale au fost prezentate deja de noi cu alte ocazii.⁴ Am accentuat atunci că obținerea în acest mod a unui număr extrem de mare de combinații noi poate fi valorificată numai atunci când metodele analitice de separare și de determinare dobândesc o mare selectivitate, precizie și viteză. În acest mod devine posibilă separarea (inclusiv preparativă) și caracterizarea fizico-chimico-biologică cantitativă a acestor compuși, iar pe baza lor realizarea unor biblioteci combinatoriale, specializate pe domenii. De exemplu, în SUA Agenția de Protecția Mediului, a dezvoltat în 1987 o familie de sisteme expert (HazardExpert), care semnalează predictiv toxicitatea a 7 clase de combinații: oncogenitatea, mutagenitatea, teratogenitatea, iritația, sensivitatea, imunotoxicitatea și neurotoxicitatea pe baza identificării elementului structural toxic din fiecare moleculă. În afară de efectul toxic, sistemul mai prezintă datele fizico-chimice și de biodisponibilitate, respectiv de bioacumulare. Sistemul HazardExpert mai calculează biodisponibilitatea din valorile pK_a și $\lg P$ presemnalate. El cuprinde datele similare pentru 8 biosisteme: mamifere, plante, pești, păsări, microbi, alge, viețuți nevertebrate din ape și sol.

Fiecare sistem expert din familia HazardExpert are o arhitectură comună. Ea se compune din una sau mai multe baze de date (Knowledge Base, KB), din una sau mai multe unități de predicție. Semnalul de intrare (input) este structura (formula structurală) combinației pe baza căreia se vor indica structurile metaboliților sau retrometaboliților și indicii lor de toxicitate. Rezultatele vor fi afișate sub formă de arbore grafică (ex eugenolul, figura 4).

Darvas și colab.⁴ au combinat capacitatea predictivă a sistemului HazardExpert cu cea a rețelei artificiale, devenind astfel posibilă extinderea ariei lor de aplicare și asupra aspectelor importante din punctul de vedere al mediului (produsi de degradare). Arhitectura unui astfel de sistem hibrid este prezentată în figura 5.

În prezent, majoritatea operațiilor sunt robotizate.

3. CONCLUZII

1. Sunt prezentate principiile fundamentale ale prospectării medicamentelor, bazate pe concepția retrometabolismului, împreună cu metodele computerizate de generare, rânduire și/sau evaluare a noilor candidați de substanțe medicamentoase. Aceste principii și metode, argumentate teoretic, asigură evaluarea posibilităților de obținere a acestor compuși înainte de efectuarea sintezelor, reducând la minim riscurile cheltuielilor de timp și ale mijloacelor financiare, inevitabile în cazul testărilor și evaluărilor empirice, hazardate. În acest mod devin posibile prevederea și calcularea celor mai importante proprietăți ale noilor candidați, selecția chiar și în lipsa datelor experimentale.

2. Principiile și metodele generale prezentate pot fi extinse și asupra altor compuși, în particular asupra substanțelor importante din punctul de vedere al protecției mediului.

BIBLIOGRAFIE

1. BODOR N, BUCHWALD P, HUANG M-J - *Computer assisted design of new drugs based on retrometabolic concepts*, SAR and QSAR in Environmental Research, 1998, 8:41-92.
2. BODOR M, BUCHWALD P - *Retrometabolikus gyógyszertervezés: alapelvek, példák és számítógépes módszerek*, Magy Kém Folyóirat, 1999, 105: 337-362.
3. BUCHWALD P - *Structure - metabolism Relationships: Steric effects and the enzymatic hydrolysis of carboxylic esters*, Mini Rev Med Chem, 2001, 1:101-111.
4. DARVAS F, PAPP A, ALLERDYCE A et al - *Overview of different artificial intelligence approaches combined with a deductive logic-based expert system for predicting chemical toxicity*, Predictive Toxicology of Chemicals Conference, Stanford University, CA, USA, March 9-11, 1999.
5. TÖKÉS B - *Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. I. Principiile de bază ale prospectării bazate pe retrometabolism*, Revista de Medicină și Farmacie Targu-Mureș, 1998, 44: 428-432.
6. TÖKÉS B - *Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. II. Sisteme chimice de livrare*, Revista de Medicină și Farmacie Targu-Mureș, 1999, 45: 272-282.
7. TÖKÉS B - *Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor. III. Medicamente moi*, Revista de Medicină și Farmacie Targu-Mureș, 2001, 47: 282-291.
8. TÖKÉS B - *Chimia combinatorială - apariția și perspectivele ei în prospectarea medicamentelor*, Sesiunea Științifică Anuală a Cadrelor Didactice și Studenților, Universitatea de Medicină și Farmacie din Targu Mureș, 19-20 MAI 2000. În: Revista de Medicină și Farmacie, 2000, 46(s1): 48.

Chimia combinatorială - o nouă abordare eficientă în prospectarea modernă a medicamentelor.

I. Bazele teoretice și experimentale

J. Szakács¹, N. Sánta¹, B. Tőkés¹, L. Ferencz²

Apariția și aplicațiile principiilor combinatoricii în sinteze chimice la sârșitul anilor '80 a avut un impact hotărâtor asupra prospectării de medicamente. Chimia combinatorială are ca origine sintezele de peptide în fază solidă, o invenție laureată cu Premiul Nobel a lui Merrifield. Dezvoltarea rapidă a chimiei combinatoriale se datorește cerințelor înalte pentru obținerea substanțelor medicamentoase noi, conjugate cu necesitatea elaborării urgente a unor tehnici de separare și determinare. Aceste tehnici noi trebuiau să fie simple, ușor aplicabile, având o rezoluție și sensibilitate excelente. Numărul compușilor sintetizați în acest mod, de cercetători și de instituții, este impresionant. Unele firme au preparat mai mulți compuși în ultimii trei-patru ani decât în patru-cinci decenii precedente. Avantajele asociate de miniaturizare, instrumentație și separări rapide de înaltă rezoluție reprezintă caracteristicile mijloacelor de separare performante, instrumente care permit separarea practic a compușilor de orice tip, la microscala, fără a fi condiționate natură chimică, conformație sau sarcină. Miniaturizarea face posibile separarea probelor în cantități mici, cu un consum redus de reactivi, sensibilitate și viteză de analiză mărite. Rezolvarea acestor cerințe poate fi asigurată numai prin metodologii robotizate. Cuvinte cheie: sinteze combinatoriale, prospectare de medicamente, robotizare

The appearance and application of the combinatorial principle in the chemical synthesis at the end of the eighties has had a significant impact on the drug discovery. Combinatorial chemistry has its earliest origins in solid phase peptide synthesis, a Nobel Prize-winning invention of Merrifield. The rapid development of Combinatorial Chemistry is due to the high demand for new drug-like substances triggered by the emergence of high-throughput screening techniques. These new techniques should be simple, easily applicable, and of high resolution and sensitivity. The number of compounds synthesized by individuals or groups is astounding. Some companies have prepared more compounds in the past two or three years than in the previous four to five decades. The advantages associated with the miniaturization, instrumentation and rapid high-resolution separations are the hallmark of new high performing separation tools that allow the separation of almost any type of compounds in a microscale format, regardless of the chemical nature, size, conformation and charge. Miniaturization will allow the use of smaller samples, reduced reagent consumption, increased mass sensitivity and increased analysis speed. Only parallel robotized methodologies are able to meet these requirements. Key words: combinatorial synthesis, drug discovery, robotization

Cunostințele acumulate într-un ritm accelerat în anii 1980 - datorită în special dezvoltării biologiei moleculare - privind funcționarea organismelor vii, cunoașterea mai exactă a structurii și rolului fiziologic al receptorilor și al enzimelor, au oferit un arsenal exploziv crescând de ținte biologice pentru cercetătorii din domeniul medicamentelor. În deceniul următor, din domeniile cum sunt chimia compușilor naturali, chimia moleculelor mici, prospectarea rațională a medicamentelor, proteinele recombinante, anticorpii recombinanți, combinațiile antisens, terapia genică, proiectarea genomică și chimia combinatorială, se remarcă metodologia chimiei combinatoriale,

influențând semnificativ profunzimea inovației și necesarul de timp al dezvoltării medicamentelor (Figura 1).^{18,19,22}

Introducerea metodelor de testare biochimice automatizate, de mare performanță a permis selectarea, într-un scurt timp, dintr-un număr de molecule de ordinul zecilor sau chiar sutelor de mii, a unor molecule numite capi de serie (lead compounds), utilizabile pentru dezvoltarea de medicamente, chiar și dacă structura ligandului endogen nu este cunoscută. Moleculele capi de serie, de regulă, posedă de activitatea biologică dorită, dar având unele caracteristici nefavorabile (cum ar fi lipsa de selectivitate, solubilitate redusă, instabilitatea chimică sau metabolică, toxicitate) nu se pot utiliza drept medicament. Ele se pot obține frecvent prin molecule indicatoare (hit compounds), compuși care posedă de activitatea biologică dorită, dar nu suficient de intensă.

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

²Universitatea Sapientia Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Szakacs Janos, Disciplina de Chimie Fizică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

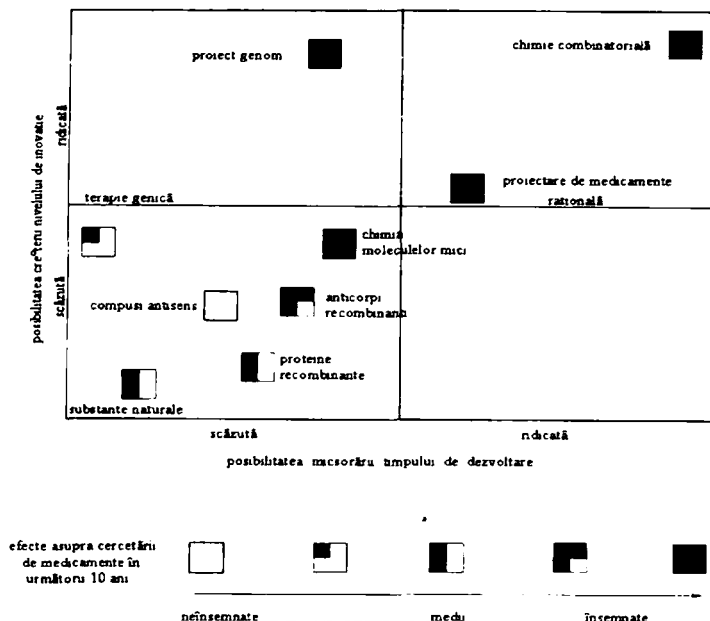


Figura 1. Factorii determinanți ai cercetării medicamentelor în următoarele decenii

Cerințele față de miile de molecule au fost satisfăcute doar parțial de derivații stocați în băncile moleculare. S-au manifestat cerințe din ce în ce mai accentuate față de astfel de procedee chimice care să poată furniza într-un scurt timp un număr mare de molecule cu diferențe structurale semnificative. Aceste solicitări sunt acoperite de metodele chimiei combinatoriale (sau sinteze combinatoriale) bazate - după principiile combinatoricii - pe aplicarea reacțiilor chimice tradiționale, pe suport solid sau în soluții.^{2,12,21} În realizarea dezideratului propus există o vadită analogie cu tehnologia industrială modernă de fabricare a mașinilor (banda rulanta), inițiată încă de Ford.

Primul pas în apariția chimiei combinatoriale a fost realizat de Merrifield (1963), laureat cu premiul Nobel, prin sinteza unor peptide pe suport solid.¹⁷ Următoarele contribuții spre formarea chimiei combinatoriale au fost realizate doar în anii 1980. În 1984 Geysen și colab.¹¹ au determinat, prin procedeul multisintetic, structura elementului caracteristic al epitopului unui antigen. Sinteza paralelă a unor peptide a fost descrisă pentru prima dată de Houghten, în 1985.¹³ Aproape în același timp, Furka a elaborat metoda de distribuire-amestecare.^{8,9,10} Frank și colab.⁷ au raportat sinteza paralelă a oligonucleotidelor, pe suport solid.

În anii 1990 metodele chimiei combinatoriale au fost extinse asupra sintezei proteinelor, oligonucleotidelor, oligozaharidelor, oligomerilor sintetici și moleculelor mici, biologic activi.¹

Băncile moleculare, conținând amestecurile de molecule individuale, sunt denumite frecvent biblioteci combinatoriale, sau - în funcție de specific - biblioteci combinatoriale de peptide, de oligonucleotide s.a.

În tabelul 1 sunt redate avantajele, dezavantajele și aplicațiile unor metode realizate pe suport solid.¹² Efectuând succesiv diverse reacții chimice asupra moleculelor de bază (cel puțin bifuncționale), fixate pe suport solid (mărgel de polimeri), se poate obține un număr mare de molecule diferite după scindarea lor de pe suport. La începutul anilor 1990 au fost obținute prin această metodă în primul rând amestecuri de molecule, din care derivatul biologic activ a fost izolat prin diverse tehnici. În urma unor incertitudini înregistrate în acest procedeu, în cea de a doua jumătate a deceniului trecut, au fost favorizate unele metode aplicabile la 5-200 mg de compuși puri, individuali.

Pe lângă reacțiile efectuate pe suport solid, s-au răspândit din ce în ce mai mult reacțiile realizate în soluții, de-a semenea pe baza principiilor chimiei combinatoriale, precum și variantele lor paralele. Figura 2 ilustrează aplicarea diverselor metode în procesul proiectării medicamentelor.¹²

Pe baza rezultatelor experimentale s-a conturat concluzia după care medicamentele cu o biodisponibilitate adecvată trebuie să aibă mase moleculare de maximum 750 D. Se înțelege deci de ce se pune un accent din ce în ce mai mare pe sinteza combinatorială a moleculelor mici.

Tehnicile elaborate pentru sintezele combinatoriale se realizează fie pe suport solid, fie în soluții, iar combinațiile înmagazinate în bibliotecile respective se pot obține fie individual și paralel, fie în amestecuri. Ambele procedee au avantajele și dezavantajele lor.² Principalul avantaj al sintezei amestecurilor constă în numărul mare de produși realizați într-un timp scurt, iar

Tabelul I. Metode combinatorice

Sinteze combinatorice pe suport solid	
Avantaje	Dezavantaje
• conversia poate fi mărită cu exces de reagent • purificare prin spălarea suportului • automatizare	• proprietățile suportului pot limita reacțiile aplicate • testele biochimice se fac în general în soluție, fixarea pe suport și îndepărtarea necesită etape suplimentare • creșterea dimensiunilor este limitată, suporturile sunt scumpe
Sinteze combinatorice în soluție	
Avantaje	Dezavantaje
• pot fi efectuate toate reacțiile tradiționale • dimensiunile pot fi mărite • compuşii pot fi testați imediat	• conversia nu poate mărită cu exces de reagent • automatizarea unor operații este greoaie

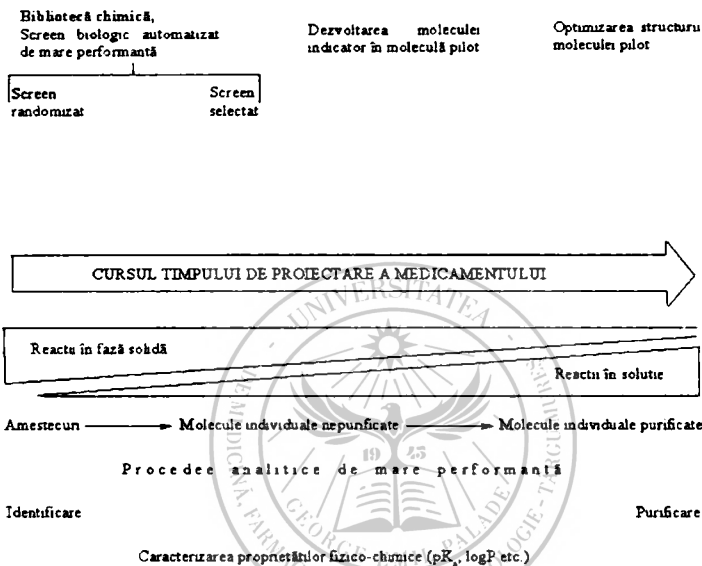


Figura 2. Rolul metodelor chimiei combinatoriale în cercetarea farmaceutică

sintezele paralele se evidențiază prin faptul că moleculele sintetizate sunt mai bine definite și activitatea lor biologică este mai ușor de dirijat (Tabelul I).

În cele ce urmează redăm câteva principii și exemple din amândouă grupele de metode.

METODE

2.1. Sinteze combinatoriale pe suport solid

2.1.1. Sinteze în amestecuri

Primul suport solid cu structura polistirenică a fost folosit de Merrifield și a conținut funcția clorometilică (rășina Merrifield). În anii următori² suportul a fost modificat în diverse moduri, în funcție de scopul urmărit din punct de vedere chimic (Figura 3).

Dezvoltarea acestor sinteze într-un ritm accentuat s-a intensificat după introducerea metodei de distribuire-amestecare a lui Furka, procedeu folosit la început doar pentru sinteza peptidelor. Esența metodei este redată în figura 4: la terminarea sintezei în cele 4 vase se obțin câte 4 amestecuri ale câte 4 compusi, în total 16 combinații. Sinteza moleculelor mici în acest mod a fost realizată pentru prima dată de Kurth și colab.², ea fiind extinsă

apoi asupra obținerii unui număr mare de de compuși medicamentoși, respectiv biologic activi. De exemplu, Kiely și colab.¹⁵ au realizat o bogată bibliotecă pe baza de tetrahidroizochinolină (Figura 5). Ei au combinat diferite imine, fixate pe suport, cu anhidrida homoftalică, iar grupa carboxilică formată au transformat-o în amide. Cei peste 400000 de termeni sintetizați și cuprinși în bibliotecă au fost testate pe receptorii δ , χ .

2.1.2. Sinteze paralele

Renașterea sintezei moleculelor mici pe faze solide a pornit cu obținerea 1,4-benzodiazepinelor (Figura 6)³ și a hidantoinelor (Figura 7). Cele din urmă pot fi obținute atât din aminoacizii fixați prin terminalul O, cât și prin N.^{5,6,7}

Un exemplu reprezentativ privind optimizarea structurală pe suport solid a unor medicamente cu acțiune binecunoscută este furnizată de DeWitt și colab. care au sintetizat o serie de acizi chinoloncarboilici pe rășina Wang, obținând derivați ai ciprofloxacinii (Figura 8).

Ultima etapă a sintezelor pe suport solid este totdeauna scindarea lor de pe acest suport. Aceasta se

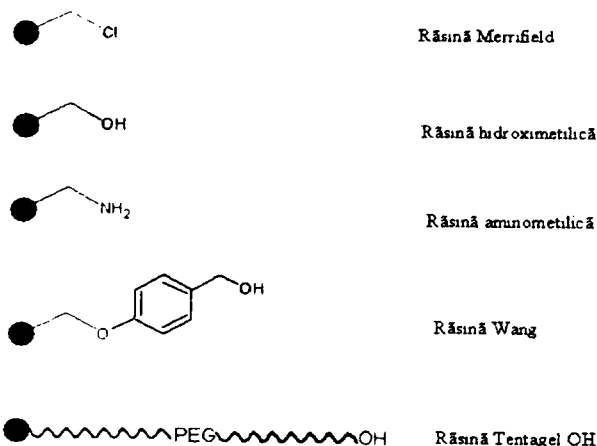


Figura 3. Exemple de suporturi solide pe bază de polistiren

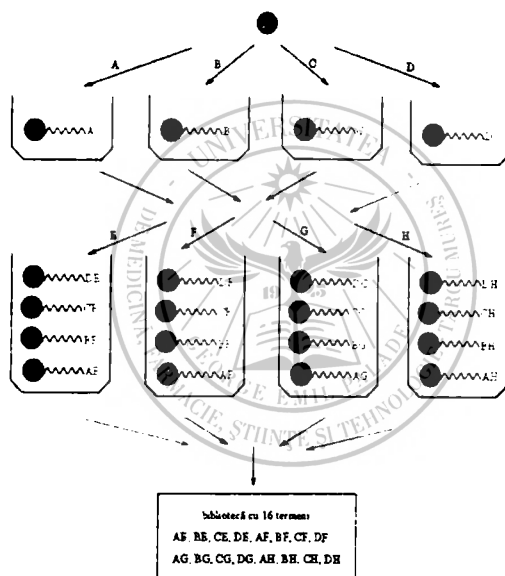


Figura 4. Sinteza combinatorială prin distribuire-amestecare

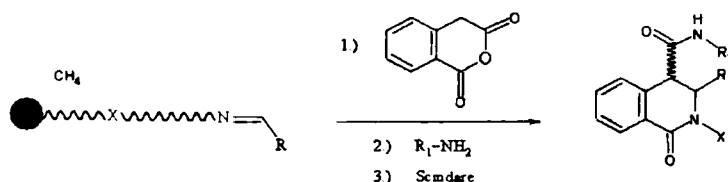


Figura 5. Biblioteca tetrahidro-izochinolinei după Kiely și colab¹⁵

realizeaza în general cu ajutorul unor reacții chimice potrivite sau, mai recent, pe cale enzimatică.

Trebuie menționate în special rezultatele Centrului de Cercetare Pharmacoepa. Acești cercetători au dezvoltat o tehnică specială de indicare cu ajutorul căreia compusul activ este determinat prin analiza unei

singure mărgelile de polimer. Aceasta constă în faptul că produsul final se îndepărtează de pe mărgea fotochimică, iar agentul chimic indicator pe cale oxidativă (Figura 9). Agentul chimic este un fenol polihalogenosubstituit, care poate fi analizat gascromatografic chiar și într-o concentrație foarte mică. Testul biochimic se efectuează pe fiecare mărgea în parte.¹

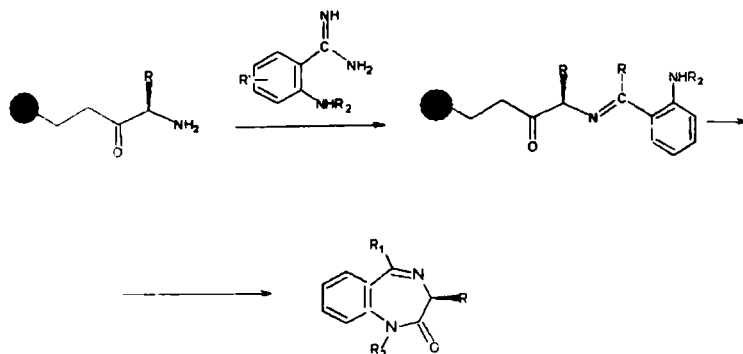


Figura 6. Sinteza 1,4-benzodiazepinelor

2.2 Sinteze combinatoriale în soluții

2.2.1. Sinteze în amestecuri

Biblioteca Glaxo este rezultatul unei singure reacții efectuate într-o singură etapă: ea a fost obținută din 40 de combinații nucleofile și 40 de cloruri acide. Cele 1600 de combinații au fost sintetizate de două ori: într-una din grupe fiecare clorură acidă cu amestecul echimolar al compușilor nucleofili, obținând biblioteci de câte 40 de componenți ($N_{1,40}$), iar în cealaltă grupă fiecare nucleofil a fost tratat cu amestecul echimolar al clorurilor acide ($A_{1,40}$), realizând 40 de biblioteci cu câte 40 de termeni, fiecare. Compuși au fost testați biologic prin procedee adecvate de mare performanță, identificând un antagonist de activitate mijlocie NK-3 și un inhibitor NMP (Figura 10).

Pirrung și colab.²⁰ au tratat 12 ciclohexanone simetrice cu 6 o-aminobenzonitrili diferiți și printre cele 72 tetrahydroacridine rezultate au fost decelate câțiva inhibitori puternici ai acetilcolina esterazei (Figura 11).

Există și sinteze combinatoriale desfășurate în două sau în trei etape.

2.2.2. Sinteze paralele

Sintezele de acest tip în soluții se realizează, aproape fără excepție, robotizat. Cercetătorii firmei Hoffmann-La Roche²³, căutând noi inhibitori ai trombinei, au studiat reacțiile a 10 izonitrili, 40 de aldehide, 10 amine și 40 de acizi carbonici, și au elaborat o bibliotecă virtuală cu 160.000 termeni (Figura 12). Maehr¹⁶ a folosit metoda chimiei combinatoriale pentru optimizări de structură în domeniul antagoniștilor leucotrienici D_4 (Figura 13).

Cele două tehnici, pe suport solid, respectiv în soluție, pot fi folosite cu succes și în mod complementar, simultan.

În a doua jumătate a anilor 1990 au funcționat deja cca 10 firme care au reușit să satisfacă exigențele prezentate aplicând sisteme complexe, parțial sau complet automatizate (de ex. Firma Glaxo cu o investiție de cca 500 milioane de dolari).

Chimia combinatorială este aplicată astăzi nu numai pentru selectarea moleculei „lead”, dar oferă posibilități și la optimizarea structurii acestuia, atât în interesul obținerii noilor medicamente, cât și a combinațiilor pentru protecția medulei înconjurător.

Aceleași principii sunt aplicate din ce în ce mai frecvent în vederea dezvoltării chimiei, în general, prin găsirea a noi căi de sinteză și pentru optimizarea lor.

Azi se impun exigențe crescânde pentru caracterizarea termenilor individuali ai bibliotecilor moleculare realizate pe baza principiilor combinatoriale. În afară de studiile de puritate și identificarea structurii (în primul rând cu ajutorul HPLC și spectrometriei de masă) apar pretenții din ce în ce mai serioase privind determinarea proprietăților fizico-chimice, care influențează activitatea biologică (ex. lipofilia ș.a.).^{4,14}

În prezent se pot prevedea doar aproximativ dimensiunile în care dezvoltarea explozivă a chimiei combinatoriale va transforma cercetarea în domeniul medicamentelor sau al protecției mediului. În această dezvoltare se conturează patru domenii:

1. roboți combinatoriali,
2. procedee de purificare de mare performanță,
3. metode analitice de mare performanță,

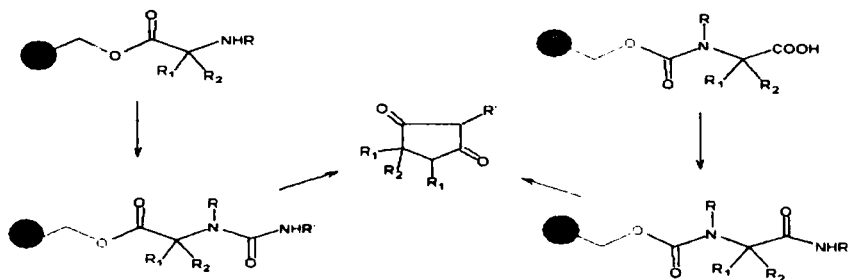


Figura 7. Obținerea hidantoinelor pe suport solid

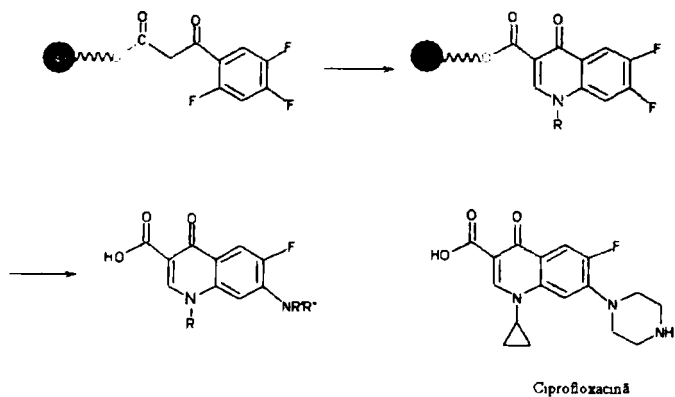


Figura 8. Sinteza ciprofloxacinelor pe suport solid

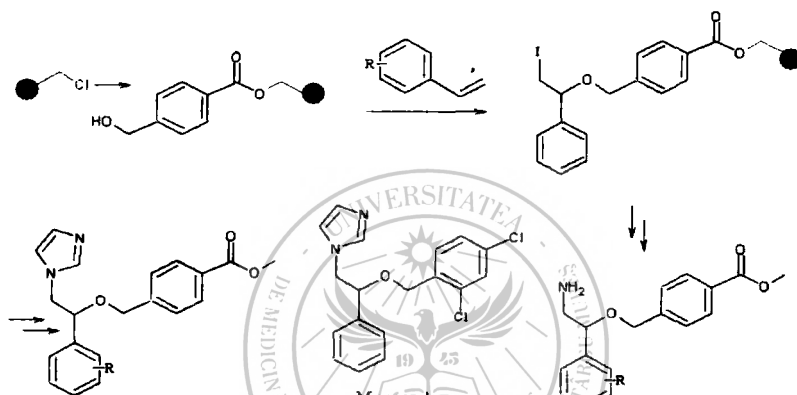


Figura 9. Sinteza analogilor miconazolici pe suport solid

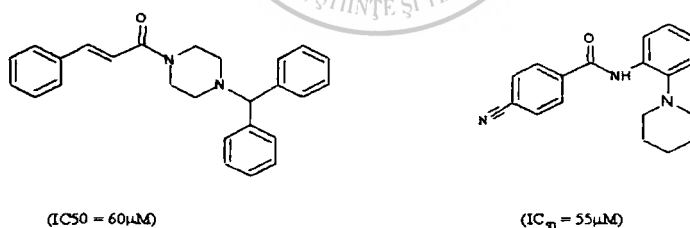
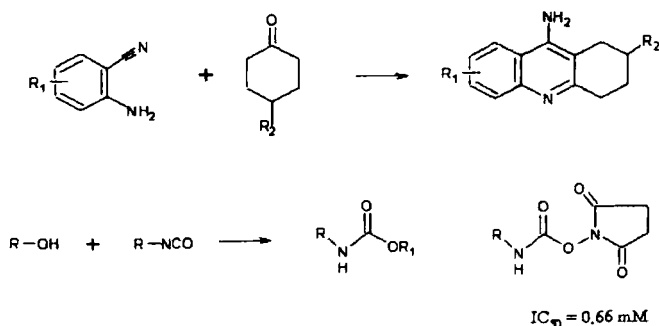


Figura 10. Doi compuși din biblioteca Glaxo, în fază lichidă

Figura 11. Sinteza tetrahidro-acridinelor, respectiv carbamaților după Pirrung și colab²⁰

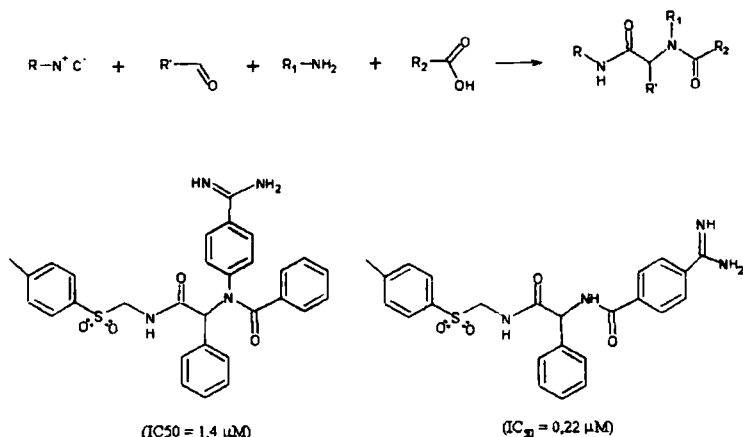
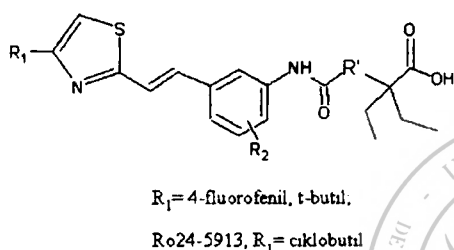


Figura 12. Inhibitori trombinici în reacția Ugi

Figura 13. Anotagoniști de D₄ leucotrienici

4. extinderea și prelucrarea datelor bibliotecilor combinatoriale.

În notele următoare vom selecta și prezenta câteva din direcțiile principale.

BIBLIOGRAFIE

- BALDWIN JJ, HENDERSON I - *Recent advances in the generation of small-molecule combinatorial libraries: encoded split synthesis and solid-phase synthetic methodology*, Med Res Rev, 1996, 16:391-405.
- BATA I, BÁTORI S, VÁRKONYINÉ SCHLOVICKÓ E et al. - *Kismolekulák kombinatorikus szintézise*, Magy Kém Lapja, 1999, 54: 214-222.
- BUNIN BA, PLUNKETT MJ, ELLMAN JA - *Synthesis and evaluation of 1,4-benzodiazepine libraries*, Methods Enzymol, 1996, 267: 448-465.
- DARVAS F, NAGY T, KOVÁCS L et al - *Nagyszámú vegyület robotizált laboratóriumi szintézise gyógyszerkutatói célra*, Magy Kém Lapja, 1999, 54: 230-236.
- DEWITT SH, KIELY JS, STANKOVIC CJ et al - *"Diversomers": an approach to nonpeptide, nonoligomeric chemical diversity*, Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90:6909-6913.
- DEWITT SH, CZARNIK AW - *Automated synthesis and combinatorial chemistry*, Curr Opin Biotechnol, 1995, 6: 1640-1645.
- FRANK R, DORING R - *Simultaneous multiple peptide synthesis under continuous conditions on cellulose paper discs as segmental solid supports*, Tetrahedron, 1988, 44, 6031-6040.

- FURKA A - *Tanulmány gyógyászati gá hasznosítható peptidok szisztematikus felhasználásának lehetőségeiről*, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest, 36237 sz tanulmány, 1982 jún 15.
- FURKA A - *Combinatorial chemistry. Past and future*, 4th International Congress of the WHMA, Budapest, Hungary, August 27-29, 1998.
- FURKA A, SEBESTYEN F, ASGEDOM M, DIBO G - *General method for rapid synthesis of multicomponent peptide mixtures*, Int J Pept Proteine Res, 1991, 37:487-493.
- GEISEN HM, MELOEN RH, BARTELING SJ - *Use of peptide synthesis to probe antigens viral for epitopes to a resolution of a single aminoacid*, Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81: 3998-4002.
- HERMECZ I, BATA I - *A kombinatorikus kémiairol. Alapfogalmak, a módszer kifejlődése és célszámavazető*, Magy Kém Lapja, 1999, 54:209-213.
- HOUGHTEN RA - *General method for the rapid solid-phase synthesis of large number of peptides: Specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual aminoacids*, Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82: 5131-5135.
- KARANCSEI T, GODORHÁZY L, DARVAS F - *Nagykapacitású tömegspektrometriás rendszer kombinatorikus könyvtárak analízisére*, Magy Kém Lapja, 1999, 54:237-244.
- KIELY JS - *Solid-phase synthesis: Developing small molecule libraries*, San Diego, 1996.
- MAEHR H, YANG R - *Optimization of leukotriene D₄ antagonist by combinatorial chemistry in solution*, Bioorg Med Chem, 1997, 5: 493-496.
- MERRIFIELD RB - *Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide*, J Am Chem Soc, 1963, 85: 2149-2154.
- MIERTUS S, FASSINA G - *Combinatorial chemistry and technology. Principles, methods and applications*, Marcel Dekker, Inc, New York, 1999.
- PALLAI PV - *Combinatorial Chemistry: A tool for discovery and optimization*, 4th International Congress of the WHMA, Budapest, Hungary, August 27-29, 1998.
- PIRRUNG MC - *Spatially addressable combinatorial libraries*, Chem Rev, 1997, 97: 473-488.
- SCHÖN I, BIELIK A - *Kombinatorikus kémia a peptidkutatásban*, Magy Kém Lapja, 1999, 54 : 223-229.
- TERRETT N - *Combinatorial chemistry*, Oxford University Press, Oxford-New York-Tokio, 1998.
- WEBER L - *Chemistry "En Miniature"*, 4th International Congress of the WHMA, Budapest, Hungary, August 27-29, 1998.

Efectele acute ale unor medicamente hemoreologice asupra microcirculației la bolnavii cu trombangită obliterantă

Cristina Chiorean¹, Katalin Mako², Z. Brassai², L. Cozlea¹

Introducere: trombangita obliterantă- boală inflamatorie și obstructivă segmentară, ce afectează arterele și venele mici și mijlocii ale extremităților.

Scopul lucrării: evaluarea efectelor acute asupra microcirculației, a medicamentelor cu efect hemoreologic, cu metoda laser Doppler, la pacienții cu trombangită obliterantă.

Material și metodă: am examinat 44 bolnavi cu trombangită obliterantă, folosind aparatul laser Doppler Power Lab 200, urmărind fluxul bazal microcirculator la nivelul membrului superior și inferior, înainte și în timpul administrării unor perfuzii hemoreologice.

Rezultate: dextranul și alprostadiul produc hiperemie microcirculatorie mai accentuată decât pentoxifilina la bolnavii cu trombangită obliterantă- dextran- 133,6+/-47,2% vs pentoxifilina- 69,0+/-40,2% p=0,04; alprostadiul- 182,0+/-97,1% vs pentoxifilina p=0,0001. Dextranul și alprostadiul au efect mai intens în stadiul IV al bolii, iar pentoxifilina e mai activă în stadiul II și III.

Concluzii: dextranul, pentoxifilina și alprostadiul produc hiperemie microcirculatorie atât la pacienții cu trombangită obliterantă cât și la cei cu ateroscleroză obliterantă, efectul fiind mai pronunțat la dextran și alprostadiul, față de pentoxifilină; dextranul și alprostadiul sunt mai eficiente în stadiul IV, iar pentoxifilina în stadiul II și III.

Cuvinte cheie: trombangita obliterantă, medicamente hemoreologice, fluxmetria laser Doppler

Introduction: thrombus obliterant- inflammatory and segmentation obstructive disease, which affects the small and medium arteries and veins in the extremities.

Aim: the evaluation of the acute effects on microcirculation of medicines with hemoreologic effect, with Doppler laser method, on patients with thrombus obliterant.

Material and method: I examined 44 diseased with thrombus obliterant, using the Doppler laser apparatus Power Lab 200, observing the microcirculatory basis flux at the level of the superior and inferior limb, before and during taking some hemoreologic perfusions.

Results: dextran and alprostadiul produce microcirculatory plethora more accentuated than pentoxifilin at the diseased with thrombus obliterant- dextran- 133,6+/-47,2% vs pentoxifilin 69,0+/-40,2% p=0,04, alprostadiul- 182,0+/-97,1% vs pentoxifilin p=0,0001. Dextran and alprostadiul have a more intense effect in phase IV, pentoxifilin is more active in phases II and III.

Conclusions: dextran, pentoxifilin and alprostadiul produce microcirculatory plethora both to patients with thrombus obliterant and to those with obliterated atherosclerosis, the effect being more pronounced with dextran and alprostadiul comparing them with pentoxifilin in phases II and III.

Key words: thrombus obliterant, hemoreologic medicine, Doppler laser flux measurement

Tratamentul medical al trombangitei obliterante are ca scop reducerea mortalității, diminuarea simptomelor și salvarea membrului afectat. Abandonarea fumatului este absolut necesară. Fumatul este principalul factor etiologic al bolii. Este asociat cu progresia bolii simptomatice, ischemiei severe, care necesită amputații, tratamente chirurgicale. În tratamentul bolii (ca în general în tratamentul medical al ischemiei periferice cronice simptomatice) există trei principii fundamentale: identificarea și eradicarea factorilor de risc (în special a fumatului), terapia fizică (antrenament fizic și exerciții de mers) și administrarea de tratamente medicale farmacologice.^{28,30}

Tratamentul hemoreologic include medicamentele cu acțiune vasodilatatoare relativ modestă, limitată la anumite teritorii și neînsoțită de hipotensiune, capabile să amelioreze irigația deficitară la nivelul membrului (îndeosebi a mușchilor). Ele acționează fie prin modificarea influențelor vegetative asupra vaselor – blocantele alfa adrenergice, fie prin relaxarea directă a musculaturii netedre vasculare – vasodilatatoarele musculotrope.^{5,6,11,29}

La beneficiul terapeutic pot contribui modificări medicamentoase la nivelul proprietăților reologice ale sângelui, care ușurează circulația.^{2,24,26} Astfel, unele vasodilatatoare provoacă micșorarea vâscozității sângelui și creșterea deformabilității hematiilor. Perfuziile cu dextran care acționează prin hemodiluție, pot realiza beneficii în anumite forme severe ale bolii arteriale ocluzive. Folosirea de antiagregante plachetare (ticlopidină, acid acetilsalicilic, dipiridamol) poate avea, de asemenea, consecințe favorabile.^{9,16}

¹Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Cristina Chiorean, Clinica Medicală III, str. Revoluției Nr.35, Tg. Mureș, email: drchiorean@yahoo.fr

Evaluarea terapeutică a medicației vasodilatatoare antiischemice în arteriopatiile periferice la om este dificilă, considerând importanța interferențelor de ordin placebo, ca și în evoluția naturală către ameliorare (prin dezvoltarea circulației colaterale), care urmează, de multe ori, puseul acut al bolii arteriale ocluzive la nivelul membrelor. Creșterea circulației cu metode de farmacologie clinică se face prin măsurarea presiunilor arteriale distale și a indicelui de presiune (raportului între presiunea sistolică distală, la nivelul arterei tibiale posterioare sau pelviene și la nivelul humeralei), prin măsurarea debitului sangvin regional (pletismografic, cu radioizotopi) prin măsurarea transcutanată a presiunii parțiale a oxigenului și prin analiza leziunilor vasculare. Evaluarea farmacoterapeutică utilizează, de regulă, proba mersului pe bandă rulantă, cu notarea timpului de claudicație, a distanței totale de mers și a timpului de recuperare.^{2,19,20,21}

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru evaluarea efectelor acute asupra microcirculației a medicamentelor cu efect hemoreologic am efectuat măsurători microcirculatorii cu metoda laser Doppler în cursul administrării perfuziilor cu aceste substanțe. Am examinat în total 44 bolnavi cu trombangită obliterantă și 49 bolnavi cu ateroscleroză obliterantă a membrelor (origine aterosclerotică). Criteriile de includere pentru cele două loturi au fost următoarele:

Criteriile de includere pentru trombangita obliterantă:

- Pacient tânăr, fumător, fără alți factori de risc pentru ateroscleroză

- Manifestări de boală ocluzivă arterială distală de artera poplitee și istoric de tromboflebite superficiale

- Eventual semne de ischemie cronică la unul sau mai multe degete ale mâinii, asociate sau nu cu sindrom Raynaud

- Modificări arteriografice caracteristice

Criterii de includere pentru ateroscleroza obliterantă periferică:

- simptome – claudicație intermitentă, durere de repaus

- evidențierea lipsei pulsațiilor arteriale în teritoriile afectate, la care se asociază prezența semnelor obiective de ischemie tisulară

- modificări ale valorilor presiunii de perfuzie măsurate cu CW Doppler

- imaginile arteriografice caracteristice

La fiecare bolnav inclus în lotul de studiu s-a efectuat o măsurătoare laser Doppler în timpul unei perfuzii hemoreologice (pentoxifilin, dextran sau alprostadil).^{12,31,32,33} Am folosit pentru examinări un aparat laser Doppler PowerLab200 (ADInstruments, Anglia).^{1,23} Toate persoanele din studiu au fost examinate în aceleași condiții, de către aceleași persoane, după aclimatizare și repaus de 20 minute, în aceeași cameră de examinare, cu temperatura camerei între 20-22 grade Celsius și umiditate constantă.

Electrozii de examinare au fost plasați cu ajutorul unor benzi dublu-adezive, la nivelul falangei distale a degetului 3 mână stângă și la nivelul halucelui piciorului stâng, respectiv la arteriopati, la piciorul cu indice Doppler mai scăzut. Fluxul bazal a fost înregistrat 5 minute la nivelul fiecărui membru examinat.

Din cauza variabilității mari a fluxului bazal (în rezultatele noastre variabilitate de 9-10% în aceeași zi și 12-14% la examinarea repetată în zile diferite) în evaluarea microcirculației sunt necesare o serie de teste funcționale, de provocare. Cu ajutorul acestor teste scade variabilitatea și crește specificitatea examenului laser Doppler.

După înregistrarea fluxului bazal timp de 5 minute s-a instalat perfuzia endovenoasă cu substanța vasoactivă examinată, electrozii laser Doppler de examinare rămânând plasați la nivelul falangei distale a degetului III la același membru superior unde s-a administrat perfuzia.^{25,27} În timpul perfuziei s-a efectuat măsurarea constantă a modificărilor microcirculatorii, iar valoarea medie maximă a fluxului bazal a fost luată în considerare pentru prelucrarea datelor. Valorile fluxului bazal sunt exprimate în mV. Interpretarea modificărilor microcirculatorii se efectuează cu ajutorul software-ului PowerLab (softul PowerLab ADInstruments Chart v4.0.1 for WindowsR / E & S Series), prin programul de analiză statistică, care calculează valorile medii (areea under curve) și valorile maxime înregistrate.^{14,17} Calcularea creșterii procentuale a valorii fluxului bazal se calculează conform formulei:

$$\% = [(PF \times 100) / BF] - 100$$

unde PF este fluxul maxim (peak flow) înregistrat la terminarea perfuziei, iar BF (basal flow) este valoarea medie a fluxului bazal.

Substanțele vasoactive administrate în perfuzii endovenoase au fost următoarele:

- Pentoxifilină (pentoxiphyllinum, fiole 100mg) în 500 ml ser fiziologic 0,9% soluție izotonică sterilă

- Dextran 70, flacon 500ml

- Alprostadilum (Alprostapint, Pintpharma Wien) fiole 20 micrograme în 500 ml ser fiziologic 0,9% soluție izotonică sterilă

Includerea pacienților examinați în studiu, respectiv administrarea diferitelor substanțe vasoactive s-a efectuat luând în considerare contraindicațiile și posibilele efecte secundare ale medicamentelor. Fiecare pacient a fost informat despre metodologia studiului și despre substanța de administrat și modalitatea de administrare. Studiile s-au efectuat după acordul scris al pacienților.

Prelucrarea statistică a datelor - am efectuat analiza descriptivă a datelor, urmărind determinarea unor parametri, cum sunt media aritmetică, mediana, variația, deviația standard, kurtosis, skewness, intervalul de confidență, unele având scopul de a demonstra dacă datele fac parte dintr-o distribuție normală Gaussiană sau nu. Am continuat analiza inferențială, aplicând

testul F și T pentru a evalua eventualele diferențe statistic semnificative între parametrii examinați.

Statistica descriptivă a lotului cuprinde valoarea medie, maximă (max), minimă (min), deviația standard (dev.stand.) a fluxului bazal și a valorilor procentuale ale hiperemiei reactive postoclusive și am testat distribuția datelor (normalitatea) cu testul Kolmogorov-Smirnov. Dacă $p > 0,05$ (determinat cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov) înseamnă că distribuția datelor studiate este asemănătoare cu cea normală, Gaussiană (date parametrice). Dacă $p < 0,05$ distribuția este diferită de cea Gaussiană (date non-parametrice). Pentru calcularea semnificației diferenței parametrilor am folosit testul t pentru parametri dependenți și independenți pentru date parametrice, testul Wilcoxon și Mann Whitney rank sum test pentru date non-parametrice, considerând semnificative valorile $p < 0,05$. Pentru aprecierea importanței diferențelor de distribuție a variabilelor cercetate am folosit testul t student pentru compararea mediilor între două eșantioane, testul ANOVA pentru compararea mediilor între mai mult de două subeșantioane, testul Z pentru compararea procentelor în două subeșantioane, testul chi pătrat pentru compararea frecvenței de distribuție a două sau mai multe eșantioane. S-au folosit programele Excel și Statistica Basic 6.1.

REZULTATE

Am examinat în total 44 bolnavi cu trombangită obliterantă și 49 bolnavi cu ateroscleroză obliterantă a membrelor (origine aterosclerotică). Media de vârstă a lotului cu trombangită obliterantă a fost de $38,4 \pm 6,7$ ani, repartizarea în funcție de sex era: 40 bărbați și 4 femei (90,9% vs. 9,09%). La lotul pacienților cu ateroscleroză obliterantă a membrelor, media de vârstă a fost de $58,9 \pm 11,4$ ani iar repartizarea pe sexe: 35 bărbați și 14 femei (71,4% vs. 28,5%). Repartizarea pacienților în lotul bolnavilor cu trombangită obliterantă în funcție de stadiul bolii (Fontaine-OMS) a fost următoarea: stadiul II 26 bolnavi (59,09%), stadiul III 9 bolnavi (20,45%) iar stadiul IV 9 bolnavi (20,45%). Repartizarea în funcție de stadiul bolii a pacienților cu ateroscleroză obliterantă a membrelor a fost următoarea: stadiul II 23 bolnavi (46,9%), stadiul III 25 bolnavi (30,61%) iar stadiul IV 11 bolnavi (22,44%).

Repartizarea pacienților în funcție de tratamentul administrat este cea din tabelul I.

Tabelul I. Repartizarea bolnavilor în funcție de medicația hemoreologică administrată

Pacient/ medicament	Total bolnavi	Pentoxi- filin	Dextran	Alprostadi
Trombangită obliterantă	44	17	13	14
Ateroscleroză obliterantă	49	16	14	19

Repartizarea bolnavilor în funcție de stadiul bolii și tratamentul administrat bolnavilor cu trombangită obliterantă poate fi urmărită în tabelul II.

Tabelul II. Repartizarea bolnavilor cu trombangită din loturile cu tratament hemoreologic în funcție de stadiul bolii arteriale periferice

Stadiul	Total	Dextran	Pentoxi- filin	Alprostadi
II	23	8	11	4
III	15	4	4	7
IV	11	2	1	8
Total	49	14	16	19

Repartizarea bolnavilor în funcție de stadiul bolii și tratamentul administrat bolnavilor cu ateroscleroză obliterantă poate fi urmărită în tabelul III.

Tabelul III. Repartizarea bolnavilor din lotul pacienților cu tratament hemoreologic în funcție de stadiul bolii și medicamentul administrat

Stadiul	Total	Dextran	Pentoxi- filin	Alprostadi
II	23	8	11	4
III	15	4	4	7
IV	11	2	1	8
Total	49	14	16	19

Compararea valorilor fluxurilor bazale microcirculatorii înregistrate prin fluxmetria laser Doppler în condiții de repaus, înainte de administrarea perfuziilor hemoreologice a celor 6 subloturi de bolnavi sunt redată în tabelul IV. Se poate observa că nu există semnificație statistic semnificativă între aceste valori bazale în cazul subloturilor formate din bolnavi cu trombangită respectiv ateroscleroză obliterantă.

Tabelul IV. Statistica comparativă a valorilor fluxului bazal microcirculator la bolnavii din loturile cu trombangită și ateroscleroză, repartizați în subloturi în funcție de medicația administrată (Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (vasoactiv) ANOVA, Chi Square. (N = 13, df = 5) = 13,26667 $p < .02101$ Coeff. of Concordance = .20410 Aver. rank $r = .13778$)

	Medicație	Flux bazal (mV)	Std.Dev.
Lotul cu tromb- angită	Dextran	62,0	29,0
	Pentoxifilin	59,1	24,5
	Alprostadi	54,4	27,0
Lotul cu atero- scleroză	Dextran	53,1	27,1
	Pentoxifilin	62,0	36,1
	Alprostadi	32,8	16,9

Pentru evaluarea efectelor medicamentelor vasoactive am analizat din punct de vedere statistic creșterea procentuală a fluxului bazal microcirculator. Analiza statistică a hiperemiilor microcirculatorii (peak flow) comparativ cu fluxul bazal (basal flow) diferențiat la cele trei grupe de medicamente la lotul bolnavilor cu trombangită și ateroscleroză pot fi urmărite în tabelele V și VI.

Tabelul V. Prelucrarea statistică a datelor valorilor fluxului bazal și fluxului maxim produs de cele trei substanțe cu efect hemoreologic la lotul bolnavilor cu trombangieită (t-test for dependent samples)

Lotul cu trombangieită	Mean±st.dev %	N	t	p
Bazal dextran	62,0±29,0			
Flux maxim - dextran	124,1±43,2	13	-7,57892	0,000007
Bazal pentoxifilin	62,4±25,4			
Flux maxim - pentoxifilin	99,2±32,0	17	-12,0776	0,000000
Bazal alprostadi	55,3±26,1			
Flux maxim - alprostadi	137,4±41,9	14	-13,7048	0,000000

Tabelul VIII. Valorile comparative ale hiperemiei microcirculatorii (exprimate procentual) produse de cele trei medicamente la bolnavii cu ateroscleroză obliterantă (T test for independent samples)

Bolnavii cu ASO	Mean	Mean	t-value	df	p
%D/ASO vs. %P/ASO	166,0±36,1	77,2±25,3	3,96990	28	0,000456
%D/ASO vs. %A/ASO	166,0±36,1	214,2±64,2	-1,16991	31	0,250953
%P/ASO vs. %A/ASO	77,2±25,3	214,2±64,2	-3,88597	33	0,000464

Reprezentarea grafică a valorilor hiperemiilor microcirculatorii produse de administrarea substanțelor cu efect hemoreologic poate fi urmărită în figurile 1 și 2.

Tabelul VI. Prelucrarea statistică a datelor valorilor fluxului bazal și fluxului maxim produs de cele trei substanțe cu efect hemoreologic la lotul bolnavilor cu ateroscleroză (t-test for dependent samples)

Lotul cu ateroscleroză	Mean±st.dev %	N	df	p
Bazal Dextran	52,1±26,3			
Flux maxim - dextran	128,2±54,8	14	13	0,000016
Bazal pentoxifilin	60,9±33,9			
Flux maxim - pentoxifilin	99,9±40,6	16	15	0,000000
Bazal alprostadi	35,5±19,2			
Flux maxim - alprostadi	100,9±44,57	19	18	0,000000

Analizând statistic comparativ valorile hiperemiilor microcirculatorii exprimate procentual produse de cele trei substanțe vasoactive la lotul bolnavilor cu boală Buerger și la pacienții cu ateroscleroză, rezultatele sunt cele prezentate în tabelele VII și VIII.

Tabelul VII. Valorile comparative ale hiperemiei microcirculatorii (exprimate procentual) produse de cele trei medicamente la bolnavii cu trombangieită obliterantă (T test for independent samples)

Bolnavi cu TAO	Mean	Mean	t-value	df	p
%D/TAO vs. %P/TAO	133,6±47,2	69,0±40,2	2,11444	28	0,043512
%D/TAO vs. %A/TAO	133,6±47,2	182,0±97,1	-1,16462	25	0,255168
%P/TAO vs. %A/TAO	69,0±40,2	182,0±97,1	-4,34888	29	0,000154

Modific. aria fluxului bazal (%) la bolnavii cu TAO la administrarea tratamentului hemoreologic

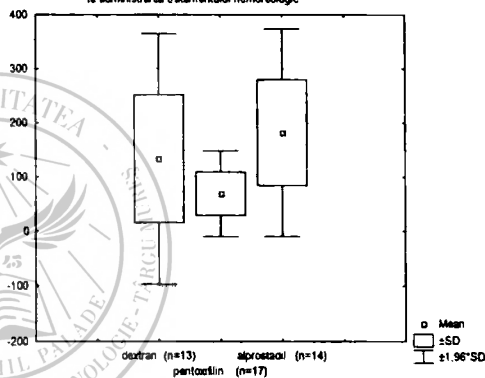


Figura 1. Reprezentarea grafică a modificărilor microcirculatorii produse de perfuziile cu efect hemoreologic în lotul pacienților cu trombangieită

Modificările fluxului bazal (%) la bolnavii cu ASO la administrarea tratamentului hemoreologic

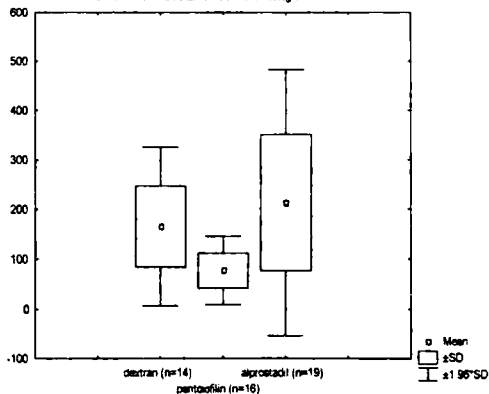


Figura 2. Reprezentarea grafică a modificărilor microcirculatorii produse de perfuziile cu efect hemoreologic în lotul pacienților cu ateroscleroză obliterantă a membrilor

Compararea diferențiată a efectelor substanțelor vasoactive la cele două loturi cu bolnavi cu arteriopatii obliterante periferice de diferite etiologii poate fi urmărită în tabelele IX și X.

Tabelul IX. Valorile comparative ale valorilor hiperemiilor microcirculatorii produse de substanțele cu efect hemoreologic – comparativ la loturile cu trombangită obliterantă și ateroscleroză obliterantă a membrilor (Wilcoxon Matched Pairs Test (vasoactiv)marked tests are significant at $p < .05000$)

	T	Z	p-level
Creștere procentuală dextran TAO vs. ASO	34,00000	0,803685	0,421579
Creștere procentuală pentoxifilină TAO vs. ASO	59,00000	0,465379	0,641660
Creștere procentuală alprostadii TAO vs. ASO	32,00000	1,286918	0,198124

Tabelul X. Statistica comparativă a valorilor hiperemiilor microcirculatorii produse de substanțele cu efect hemoreologic – loturile cu trombangită obliterantă și ateroscleroză obliterantă a membrilor (t test for independent samples)

	Mean	Std.Dv.	Diff.	t	p
% dextran lotul TAO vs ASO	-133,6551	117,8218			
	164,2142	84,4616	-30,559	-0,89557	0,388092
% pentoxifilină lotul TAO vs ASO	-71,2286	40,5341			
	77,2792	34,9255	-6,051	-0,47047	0,644787
% alprostadii lotul TAO vs ASO	-182,0459	97,8065			
	246,0154	137,2105	-63,969	-1,55980	0,142813

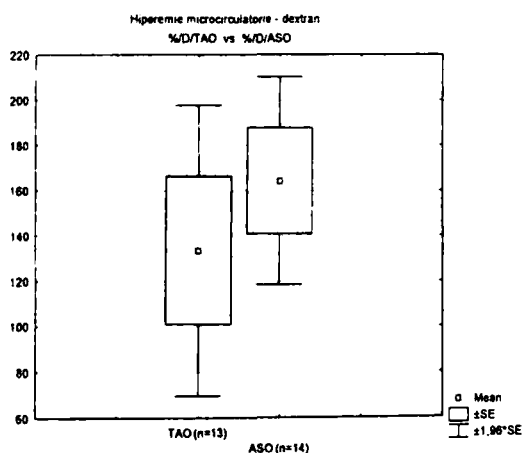


Figura 3. Hiperemia microcirculatorie imediată produsă de administrarea perfuziei cu dextran comparativ la bolnavii cu trombangită obliterantă și ateroscleroză obliterantă a membrilor

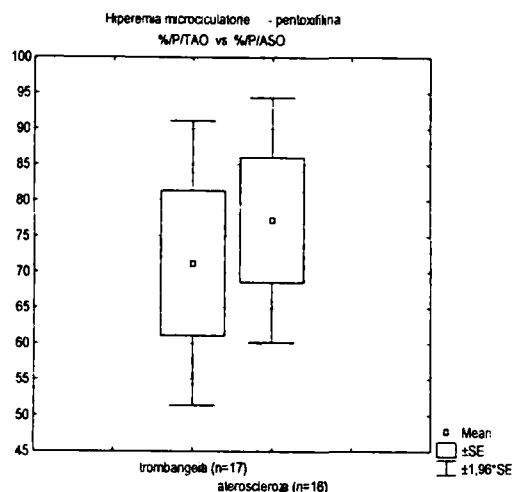


Figura 4. Hiperemia microcirculatorie imediată produsă de administrarea perfuziei cu pentoxifilină comparativ la bolnavii cu trombangită obliterantă și ateroscleroză obliterantă a membrilor

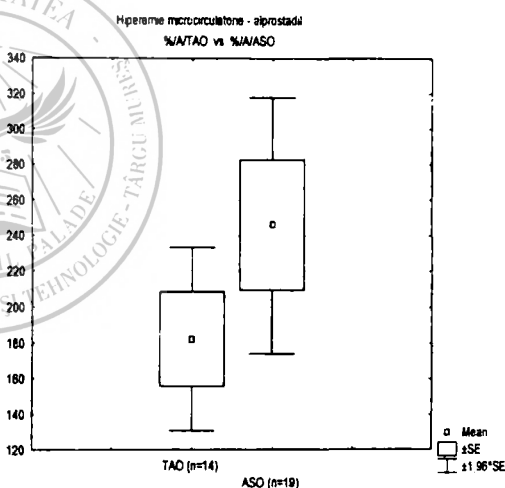


Figura 5. Hiperemia microcirculatorie imediată produsă de administrarea perfuziei cu alprostadii comparativ la bolnavii cu trombangită obliterantă și ateroscleroză obliterantă a membrilor

Pentru a evalua efectele diferitelor medicamente cu efect hemoreologic asupra microcirculației în diferitele stadii evolutive ale bolii am considerat utilă compararea efectelor medicamentelor în diferitele stadii evolutive ale bolii. Menționăm că datorită numărului redus de bolnavi în diferitele subgrupe și a deviațiilor standard mari existente, rezultatele descrise în tabelul XI au un caracter orientativ, fără a oferi posibilitatea formulării unor concluzii bine documentate.

Tabelul XI. Rezultate

Dextran TAO	Mean	Mean	p	Valid	Valid	F-ratio
II/III	80,2±39,0	162,2±96,9	0,063577	8	3	6,164865
II/IV	80,2±39,0	304,3±31,4	0,013321	8	2	35,09540
III/IV	162,2±96,9	304,3±31,4	0,389920	3	2	5,692810
Pentoxi TAO						
II/III	52,5±17,4	108,9±65,7	0,016657	11	4	14,22413
II/IV	52,5±17,4	79,9±17,5	0,066691	11	2	1,010229
III/IV	108,9±65,7	79,9±17,5	0,592428	4	2	14,08011
Alprostadii TAO						
II/III	117,1±36,2	173,9±82,5	0,165878	7	2	5,164276
II/IV	117,1±36,2	276,1±94,4	0,002095	7	5	6,761201
III/IV	173,9±82,5	276,1±94,4	0,242500	2	5	1,309225
Dextran ASO						
II/III	146,2±95,5	210,5±53,9	0,246179	8	4	3,143076
II/IV	146,2±95,5	155,9±47,7	0,896011	8	2	4,007528
III/IV	210,5±53,9	155,9±47,7	0,295544	4	2	1,275034
Pentoxi ASO						
II/III	67,1±29,2	99,5±45,0	0,121877	11	4	2,371057
II/IV	67,1±29,2	100,0±11,7	0,307254	11	1	0,00
III/IV	99,5±45,0	100,0±11,7	0,993551	4	1	0,00
Alprostadii ASO						
	Mean	Mean	p	Valid	Valid	F-ratio
II/III	226,2±80,7	174,2±52,7	0,555290	4	7	2,932940
II/IV	226,2±80,7	243,1±92,1	0,864966	4	8	1,481101
III/IV	174,2±52,7	243,1±92,1	0,325827	7	8	1,980244

DISCUȚII

Pentru evaluarea efectelor acute asupra microcirculației, a medicamentelor cu efect hemoreologic am efectuat măsurători microcirculatorii cu metoda laser Doppler în cursul administrării perfuziilor cu aceste substanțe. Am examinat în total 44 bolnavi cu trombangită obliterantă și 49 bolnavi cu ateroscleroză obliterantă a membrelor (origine aterosclerotică). La fiecare bolnav inclus în lotul de studiu s-a efectuat o măsurătoare laser Doppler în timpul unei perfuzii hemoreologice (pentoxifilin, dextran sau alprostadii). Am folosit pentru examinare un aparat laser Doppler PowerLab200 (ADInstruments, Anglia).³⁴ Toate persoanele din studiu au fost examinate în aceleași condiții, de aceleași persoane, după aclimatizare și repaus de 20 minute, în aceeași cameră de examinare, cu temperatura camerei între 20-22 grade Celsius și umiditate constantă. După înregistrarea fluxului bazal timp de 5 minute s-a instalat perfuzia endovenoasă cu substanța vasoactivă examinată. Substanțele vasoactive administrate în perfuzii endovenoase au fost următoarele: 1. pentoxifilină (pentoxiphyllinum, fiole 100mg) în 500 ml ser fiziologic 0,9% soluție izotonică sterilă, 2. dextran 70 flacon 500ml, 3. alprostadii (Alprostapint) fiole 20 micrograme în 500 ml ser fiziologic 0,9% soluție izotonică sterilă.

Au fost incluși în studiu 44 bolnavi cu trombangită obliterantă (media de vârstă 38,4±6,7 ani, repartizarea pe sexe: bărbați 40: femei 4) și 49 bolnavi

cu ateroscleroză obliterantă a membrelor (cu media de vârstă de 58,9±11,4 ani și repartizarea pe sexe: 35 bărbați și 14 femei). Repartizarea în funcție de stadiul bolii a pacienților cu trombangită a fost: Stadiul II 26, III – 9 și IV – 9 bolnavi. 17 bolnavi trombangitici au primit perfuzii cu pentoxifilină, 13 bolnavi- dextran și 14 bolnavi- alprostadii. Repartizarea în funcție de stadiul bolii a pacienților cu ateroscleroză obliterantă a membrelor a fost: 23 bolnavi în stadiul II, 15 bolnavi în stadiul III iar în stadiul IV 11 bolnavi. 6 pacienți cu ASO au primit perfuzii cu pentoxifilin, 14 pacienți cu dextran iar la 19 bolnavi s-au administrat perfuzii cu alprostadii.

Prin compararea valorilor fluxurilor bazale microcirculatorii înregistrate prin fluxmetria laser Doppler în condiții de repaus, înainte de administrarea perfuziilor hemoreologice a celor 6 subloturi de bolnavi se poate observa că nu există semnificație statistic semnificativă între aceste valori bazale în cadrul subloturilor formate din bolnavi cu trombangită respectiv ateroscleroză obliterantă (Friedmann ANOVA p=0.2).

Administrarea perfuziilor cu cele trei substanțe vasoactive (dextran, pentoxifilin, alprostadii) produce în cursul și imediat după perfuzie o creștere acută a fluxului microcirculator, care este la fiecare medicament administrat și la fiecare lot de bolnavi (trombangită, ateroscleroză obliterantă) semnificativ din punct de vedere statistic.^{2,7,8,34,35} La lotul cu trombangită: dextran flux bazal 62,0±29,0%, flux

maximal $124,1 \pm 43,2\%$, $p=0,000007$, pentoxifilin flux bazal $62,4 \pm 25,4\%$, flux maximal $99,2 \pm 32,0\%$, $p=0,000001$, alprostadii flux bazal $55,3 \pm 26,1\%$, flux maximal $137,4 \pm 41,9\%$, $p=0,0000001$. La lotul cu ateroscleroză: dextran flux bazal $52,1 \pm 26,3\%$, flux maximal $128,2 \pm 54,8\%$, $p=0,000016$, pentoxifilin flux bazal $60,9 \pm 33,9\%$, flux maximal $99,9 \pm 40,6\%$, $p=0,000001$, alprostadii flux bazal $35,5 \pm 19,2\%$, flux maximal $100,9 \pm 44,57\%$, $p=0,0000001$.

Pentru evaluarea efectelor diferențiat comparativ ale medicamentelor vasoactive am analizat din punct de vedere statistic creșterea procentuală a fluxului bazal microcirculator pe medicamente și loturi de bolnavi. La bolnavii cu trombangită obliterantă dextranul și alprostadii produc hiperemie microcirculatorie statistic semnificativ mai pronunțată (exprimată procentual) comparativ cu pentoxifilina (dextran $133,6 \pm 47,2\%$ vs. pentoxifilin $69,0 \pm 40,2\%$ $p=0,04$ iar alprostadii $182,0 \pm 97,1\%$ vs. pentoxifilin $p=0,0001$).^{13,15} Diferența între hiperemiile microcirculatorii produse de perfuziile cu dextran și alprostadii nu este statistic semnificativă (dextran $133,6 \pm 47,2\%$ vs. alprostadii $182,0 \pm 97,1\%$ $p=0,255$). La bolnavii cu ateroscleroză obliterantă dextranul și alprostadii produc hiperemie microcirculatorie statistic semnificativ mai pronunțată (exprimată procentual) comparativ cu pentoxifilina (dextran $166,0 \pm 36,1\%$ vs. pentoxifilin $77,2 \pm 25,3\%$ $p=0,0004$ iar alprostadii $214,2 \pm 64,2\%$ vs. pentoxifilin $p=0,0004$).^{16,21} Diferența între hiperemiile microcirculatorii produse de perfuziile cu dextran și alprostadii nu este statistic semnificativă (dextran $166,0 \pm 36,1\%$ vs. alprostadii $214,2 \pm 64,2\%$ $p=0,255$).

Comparând diferențiat efectul celor trei substanțe cu efect vasoactiv la loturile de bolnavi cu trombangită obliterantă și cu ateroscleroză obliterantă se observă că nu există diferențe semnificative statistic între hiperemiile microcirculatorii produse de cele trei substanțe. În valori absolute hiperemia microcirculatorie acută produsă de alprostadii este mai accentuată la lotul pacienților cu ateroscleroză obliterantă, dar diferența față de lotul valorii medii a acestui parametru din lotul cu trombangită nu atinge limita semnificanței statistice. (alprostadii TAO $182,0 \pm 97,8\%$ vs. alprostadii ASO $246,0 \pm 37,2\%$ $p=0,14$). La celelalte două medicamente – dextran și pentoxifilin – diferențele nu sunt statistic semnificative (dextran $p=0,38$, pentoxifilin $p=0,64$).

Pentru a evalua efectele diferitelor medicamente cu efect hemoreologic asupra microcirculației în diferitele stadii evolutive ale bolii am considerat utilă compararea efectelor medicamentelor în diferitele stadii evolutive ale bolii. Menționăm că datorită numărului redus de bolnavi în diferitele subgrupe și a deviațiilor standard mari existente, rezultatele au un caracter orientativ, fără a oferi posibilitatea formulării unor concluzii bine documentate. Determinarea diferențiată pe subloturi de bolnavi, repartizați în funcție de stadiul evolutiv al bolii, a hiperemiei microcirculatorii produsă de medicamentele cu efect

vasoactiv ne arată diferențe semnificative între subloturile de bolnavi în stadiul II și IV Fontaine, trombangitici, în cazul administrării de dextran și alprostadii. (la dextran creștere de $80,2 \pm 39,0\%$ în stadiul II vs. $304,3 \pm 31,4\%$ în stadiul IV, $p=0,013$ respectiv la alprostadii creștere de $117,1 \pm 36,2\%$ în stadiul II și $276,1 \pm 94,4\%$ în stadiul IV $p=0,002$). Aceste rezultate ar putea sugera superioritatea dextranului și a analogilor de prostaglandine (alprostadii) în stadiile evolutive mai avansate ale bolii, superioritate care derivă verosimil în special din mecanismul de acțiune specific al acestor substanțe de îmbunătățire a proprietăților reologice ale sângelui (vâscozitate, flexibilitate eritocitară, fenomen de sludge) respectiv îmbunătățirii microcirculației.^{13,15,17}

Se poate observa deasemenea o diferență semnificativă statistic la administrarea pentoxifilinei la subgrupele de bolnavi trombangitici în stadiile mai puțin avansate ale bolii – respectiv stadiul II și III (în stadiul II creștere de $52,5 \pm 17,4\%$ vs. creștere de $108,9 \pm 65,7\%$ în stadiul III, $p=0,01$).^{18,22} Acest rezultat derivă probabil din faptul că trombangita obliterantă poate fi caracterizată prin vasospasm generalizat, iar pentoxifilina prin mecanismul ei de acțiune cu efect de inhibare a fosfodiesterazei are și un efect antivasostrictiv, care se poate manifesta în stadiile incipiente ale bolii, când sunt prezente dereglări funcționale ale vaselor, modificări morfologice. Accentuăm încă o dată că aceste explicații – datorită numărului redus de bolnavi și caracterelor studiului – sunt numai presupuneri, care nu sunt dovedite prin lucrarea de față și necesită continuarea investigațiilor în acest sens.

CONCLUZII

Pe baza celor expuse mai sus formulăm următoarele concluzii:

Administrarea perfuziilor cu cele trei substanțe vasoactive (dextran, pentoxifilin, alprostadii) produce în cursul și imediat după perfuzie, o creștere acută a fluxului microcirculator, care este, la fiecare medicament administrat și la fiecare lot de bolnavi (trombangită, ateroscleroză obliterantă) semnificativ din punct de vedere statistic

Atât la bolnavii cu trombangită obliterantă cât și la pacienții cu ateroscleroză obliterantă a membrilor, dextranul și alprostadii produc hiperemie microcirculatorie statistic semnificativ mai pronunțată (exprimată procentual) comparativ cu pentoxifilina. Diferența între hiperemiile microcirculatorii produse de perfuziile cu dextran și alprostadii nu este statistic semnificativă.

Comparând diferențiat efectul celor trei substanțe vasoactive la loturile de bolnavi cu trombangită obliterantă și cu ateroscleroză obliterantă se observă că nu există diferențe semnificative statistic între hiperemiile microcirculatorii produse de cele trei substanțe.

Există diferențe semnificative între subloturile de bolnavi în stadiul II și IV Fontaine, trombangitici, în

cazul administrării de dextran și alprostadil. Aceste rezultate ar putea sugera superioritatea dextranului și a analogilor de prostaglandine (alprostadil) în stadiile evolutive mai avansate ale bolii, superioritate care derivă verosimil în special din mecanismul de acțiune specific al acestor substanțe de îmbunătățire a proprietăților reologice ale sângelui (văscozitate, flexibilitate eritocitară, fenomen de sludge) respectiv îmbunătățirii microcirculației.

Există o diferență semnificativă statistic la administrarea pentoxifiline la subgrupele de bolnavi trombangiciți în stadiile mai puțin avansate ale bolii – respectiv stadiul II și III. Acest rezultat derivă probabil din faptul că trombangita obliterantă poate fi caracterizată prin vasospasm generalizat, iar pentoxifilina prin mecanismul ei de acțiune cu efect de inhibare a fosfodiesterazei are și un efect antivasospastic, care se poate manifesta în stadiile incipiente ale bolii, când sunt prezente dereglări funcționale ale vaselor, modificări morfologice.

Aceste explicații – datorită numărului redus de bolnavi și a caracterelor studiului – sunt numai presupuneri, care nu sunt dovedite prin lucrarea de față și necesită continuarea investigațiilor în acest sens.

BIBLIOGRAFIE

1. ATHANASSIOU P, McHALE J, DIKEOU S et al - *Buerger's disease and protein S deficiency: Successful treatment with prostacyclin*, Clin Expir Rheumatol, 1995, 13:371-375.
2. BEEBE HG, DAWSON DL, CUTLER BS et al - *A new pharmacological treatment for intermittent claudication results of a randomized, multicenter trial*, Arch Intern Med, 1999, 159:2041-2050.
3. BELCARO GV, HOFFMANN U, BOLLINGER A et al - *Laser Doppler and transcutaneous oximetry: modern investigation to asses drug efficacy in chronic venous insufficiency*, Int J Microcirc Clin Exp, 1995, 15(Suppl):45-49.
4. BELCARO GV, HOFFMANN U - *Laser-Doppler*, London UK, Med Orion, 2004, 82-100.
5. BRASSAI Z, BRASSAI A - *A végtágti artériás keringési zavarok kezelése irányelvei*, Orvosi és Gyógyszerészeti szemle, 1992, vol 38, 26-33.
6. C YOUNG, H BEYNON, D HASKARD - *Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) a reversible cause of upper limb digital infarcts*, Rheumatology, 2000, 39:442-443.
7. CARLSSON I, WENNEMALM A - *Effect of different prostaglandin synthesis inhibitors on post-occlusive blood flow in human forearm*, Prostaglandins, 2003, 26:241-252.
8. CAVALLINI L, COASINI M, BOREAN A et al - *Prostacyclin and sodium nitroprusside inhibit the activity of platelet inositol 1,4,6-triphosphate receptor and promote its phosphorylation*, J Biol Chem, 1996, 271:5545-5551.
9. CLAGETT GP, SOBEL M, JACKSON MR et al - *Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*, Chest, 2004, 126:609S-626S.
10. DAWSON DL, DEMAJORIBUS CA, HAGINO RT et al - *The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication*, Am J Surg, 1999, 178:141-146.
11. DE WIT C, VON BISMARCK P, AND POHL U - *Mediator role of prostaglandins in acetylcholine-induced vasodilation and control of resting vascular diameter in the hamster cremaster microcirculation in vivo*, J Vasc Res, 2003, 30:272-278.
12. DORMANDY JA, RUTHERFORD RB - *TASC Working Group TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Management of peripheral arterial disease (PAD)*, J Vasc Surg, 2000, 31:S1-S296.
13. ERNST E, KOLLAR L, MATRAI A - *Hemodilution in peripheral arterial occlusive disease: placebo controlled randomized double-blind study with hydroxyethyl starch or dextran*, Acta Med Austriaca, 2001, 18(suppl):27-29.
14. FARKAS K - *Laser Doppler flowmetry – a new method for the evaluation of microcirculation*, Lege Artis Medicinae, 1998, 8:4-13.
15. FERNANDEZ B - *The Prostacyclin Analog, Treprostinil Sodium, Provides Symptom Relief in Severe Buerger's Disease A Case Report and Review of Literature*, Angiology, 2006, 57, 1:99-102.
16. GIROLAMI B, BERNARDI E, PRINS MH et al - *Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyla meta-analysis*, Arch Intern Med, 1999, 159:337-345.
17. GSCHWANDTNER ME, KOPPENSTEINER R, MACA T et al - *Spontaneous laser Doppler flux distribution in ischemic ulcers and the effect of prostanooids: a crossover study comparing the acute action of prostaglandin E1 and iloprost vs saline*, Microvasc Res, 1996, 51:29-38.
18. HIATT WR - *Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication*, N Engl J Med, 2001, 344:1608-1621.
19. HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NR et al - *ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)*, J Am Coll Cardiol, 2006, 47:1239-1312.
20. HIRSCH AT - *Recognition and management of peripheral arterial disease*, in: Braunwald E, Goldman L, editors. *Cardiology for the Primary Care Physician*, Philadelphia, PA, Elsevier, 2002, 659-671.
21. HOOD SC, MOHER D, BARBER GG - *Management of intermittent claudication with pentoxifylline meta-analysis of randomized controlled trials*, CMAJ, 1996, 155:1053-1059.
22. JOHNSON WC, SENTISSI JM, BALDWIN D et al - *Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity?* J Vasc Surg, 1997, 6 :211-216.
23. KERNICK DP, SHORE AC - *Characteristics of laser Doppler perfusion imaging in vitro and in vivo*, Physiol Meas, 2000, 21:333-340.
24. KOLLER A, KALEY G - *Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation*, Circ Res, 2000, 67:529-534.
25. KRITZ H, SINZINGER H, LUPATELLI G et al - *Prostaglandin E1 decreases human arterial accumulation of radiolabeled apo-B containing lipoproteins in vivo*, Eur J Clin Pharmacol, 1997, 52:191-197.
26. MAKÓ K, PUSKÁS A, BRASSAI Z et al - *Acute effects of vasoactive drugs evidenced with laser Doppler flowmetry*, Central European Vascular Journal, 2002, supl 1:76.
27. MAKÓ K, PUSKÁS A, BRASSAI Z et al - *Efectele acute ale medicamentelor cu efect hemoreologic, evidenciate prin fluxmetria laser*, Doppler Buletin de Stiinta Medicale, 2001, 74:48-52.
28. MILLIS JL - *Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy*, Semin Vasc Surg, 2003, 3:179-189.
29. OLIN JW - *Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*, in: Rutherford RB, editor, *Rutherford's vascular surgery*, 6th ed Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005, 404-419.
30. PAPA MZ, RABI I, ADAR R - *A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996, 11:335-339.
31. SIMONNEAU G, BARST RJ, NAZZARENO G et al - *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial*, Am J Resp Crit Care Med, 2002, 165:800-804.

32. SINZINGER H, KIRTZ H, VIRGOLINI I et al - Prostaglandin E1 decreases circulating endothelial cells Prostaglandins, 1996, 51:61-68.
33. SINZINGER H, KIRTZ H, VIRGOLINI I et al - Prostaglandin E1 increases binding of 123I-low density lipoprotein to the human liver *in vivo*, Eur J Clin Pharmacol, 1996, 49:515-520.
34. *** - The Oral Iloprost in severe Leg Ischaemia Study Group Two randomised and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 20:358-362.
35. *** - The TAO Study Group - Oral iloprost in the treatment of thrombangitis obliterans (Buerger's disease). A double blind randomised placebo-control trial, Eur J Vasc Endovasc Surg, 1998, 15:300-307.



Anomalii ale metabolismului lipidic la pacienții cu insuficiență renală cronică

G. Dogaru¹, Carmen Denise Căldăraru², Mirela Gliga¹, L. Mathé³, Kincső Matyas⁴

Boala renală cronică evoluează cu modificări variate ale metabolismului lipoproteinelor care contribuie la o ateroscleroză accelerată supunând pacientul la un risc cardiovascular crescut.

Lucrarea de față își propune studiul comparativ al anomaliilor metabolismului lipidic în insuficiența renală cronică. S-a urmărit de asemenea identificarea relațiilor dintre parametrii metabolismului lipidic și alți parametri biochimici și hemo-dinamici modificați caracteristic în boala renală cronică.

Studiul s-a efectuat pe trei grupuri de pacienți: un lot cu boală renală cronică în diferite stadii evolutive, înainte de începerea tratamentului de substituție, un lot de hemodializați și un lot alcătuit din pacienți fără afectare renală cronică.

Valorile colesterolului seric și ale HDL colesterolului au fost statistic semnificativ scăzute la hemodializați comparativ cu lotul control și lotul de pacienți nedializați.

În ceea ce privește valorile trigliceridelor serice acestea au prezentat creșteri statistic semnificative la hemodializați comparativ cu celelalte grupuri de pacienți. La pacienții care nu au început terapia de substituție, am constatat scăderea valorilor colesterolului total cu agravarea bolii renale.

Modificările metabolismului lipidic sunt frecvente și depind de stadiul bolii renale și de metoda de tratament, fiind necesară o intervenție terapeutică promptă în vederea scăderii riscului cardiovascular la acești pacienți. Cuvinte cheie: dislipidemie, insuficiență renală cronică, risc cardiovascular

Lipid disorders are common in chronic kidney disease resulting in accelerated atherosclerosis and high cardiovascular risk.

The aim of our study is a comparative analysis of lipid metabolism disturbances in predialysis and hemodialysis patients with chronic kidney disease and without diabetes mellitus. We also try to assess the prevalence of lipid abnormalities and the relationships between lipid metabolism parameters and blood biochemistry and haemodynamic parameters modified by renal impairment.

We analysed three study groups: a predialysis renal failure group, a hemodialysis group and a control group including patients without chronic renal disease.

Plasma cholesterol and HDL cholesterol levels were significantly decreased in hemodialysis patients compared with controls and predialysis group whereas those of plasma triglycerides were significantly increased on the same group.

In predialysis patients total cholesterol and serum creatinine were significantly inversely correlated.

Conclusions: Lipid abnormalities are frequent and relevant in renal impairment and require measures aimed at reducing the risk of cardiovascular diseases.

Key words: dyslipidemia, chronic renal failure, cardiovascular risk

Boala renală cronică este considerată astăzi o afectare cu dimensiuni epidemice, cu o creștere a numărului de pacienți la care se inițiază dializa de 6-8% pe an. În Statele Unite incidența bolii renale cronice, cu o rată anuală de mortalitate de 24%, s-a dublat în fiecare decadă din 1980 și până în prezent ¹.

Tot în SUA în anul 1998, 86.000 pacienți au început tratamentul bolii renale aflate în stadiul terminal, iar pentru anul 2010 s-a estimat o incidență de 172.667 cazuri și o prevalență de 661.330 cazuri de boală renală în stadiu terminal ².

Boala cardiovasculară reprezintă cauza principală de deces la această categorie de pacienți, ea putând fi explicată de multitudinea de factori de risc: hipertensiune, diabet zaharat, hiperparatiroidism, hiperhomocisteinemie, hipertrofie ventriculară, hiperlipidemie.

Anomaliile metabolismului lipidic pot fi detectate precoce în insuficiența renală, tipul și severitatea acestora fiind diferite în funcție etiologia, gradul afectării renale, tipul de tratament de substituție aplicat pacientului și terapia afectărilor supraadăugate. ^{3,15,25,27,35,38}

În funcție de metoda de evaluare utilizată, dislipidemia este prezentă la peste 90% din pacienții aflați sub terapie de substituție a funcției renale prin hemodializă. Studii recente apreciază că metodele de terapie de substituție a funcțiilor renale influențează diferit parametrii metabolismului lipidic, fără a corecta satisfăcător dislipidemia. ^{6, 14,25, 28, 30}

¹Secția Clinică de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

³Disciplina Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica Medicală IV Târgu-Mureș

Teoretic, dislipidemia poate sta la baza dezvoltării afectării cardiovasculare^{3,37} și, deși nu există studii clinice suficiente de ample care să dovedească scăderea incidenței afectării cardiovasculare ca urmare a corectării tulburărilor metabolismului lipidic, majoritatea autorilor sugerează că dislipidemia reprezintă un factor de risc cardiovascular important la pacienții cu afectare renală, aceasta fiind și motivația pentru un tratament agresiv.³⁶

În ultimii ani s-a lansat ipoteza că lipidele ar fi direct implicate în leziuni tubulo-interstițiale și glomerulare, iar corecția anomaliilor lipidice asociate bolii renale ar încetini progresia celei din urmă.³³

Studiul de față își propune evaluarea tulburărilor metabolismului lipidic la pacienți cu insuficiență renală (înainte și după nișerea terapiei de substituție) și analiza interrelațiilor dintre parametrii metabolismului lipidic și alți parametri cu posibilă implicare în riscul cardiovascular.

MATERIAL ȘI METODĂ

Loturi studiate

Am studiat trei grupuri de pacienți:

- primul grup a fost format din 140 pacienți cu insuficiență renală cronică (definită prin valori ale creatininei serice peste 1,3 mg/dl) din cazuistica Secției Clinice de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș- *lot IRC*.

- al doilea grup format din 85 pacienți cu insuficiență renală cronică hemodializați din cazuistica Centrului de Dializă Târgu-Mureș- *lot HD*

- al treilea grup alcătuit din 140 pacienți fără insuficiență renală cronică (lot control) din cazuistica Secției Clinice de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș- *lot M*

La pacienții din lotul IRC s-au specificat boala renală care a stat la baza apariției insuficienței renale, statusul de fumător, medicația administrată, complicații ale bolii de bază sau afecțiuni supraadăugate.

Pacienții hemodializați au beneficiat de protocoale de dializă identice, admiterea în programul de hemodializă fiind făcută cu cel puțin o lună înaintea începerii studiului. Au fost menționate boala renală care a determinat insuficiența renală cronică, data primei hemodialize, medicația administrată.

Determinări biochimice

Recoltarea produselor biologice pentru determinări biochimice s-a realizat a jeune, fiind analizați următorii parametri: hemoglobină, hematocrit, uree, creatinină, acid uric, colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, proteinemia, proteinuria / 24 ore.

La pacienții hemodializați determinările de laborator au fost efectuate predialitic; dintre parametrii biologici urmăriți menționăm: hemoglobina, hematocritul, ureea, creatinina, acidul uric, colesterolul, trigliceridele serice, HDL și LDL colesterolul, apoproteina A și B, albuminemia.

Valori ale colesterolului seric peste 260 mg/dl au fost etichetate ca hipercolesterolemie, iar valori ale trigliceridelor serice peste 160 mg/dl ca hipertrigliceridemie.

Alte investigații

La pacienții lotului IRC și martor valorile tensiunii arteriale folosite în studiul statistic, au reprezentat media valorii sistolice, respectiv diastolice rezultantă a trei determinări din trei zile succesive.

La pacienții hemodializați au fost luate în considerare valorile sistolice și diastolice pre- și post dialitice măsurate pe o perioadă de o lună, folosindu-se în studiul statistic mediile aritmetice ale acestor determinări.

În ceea ce privește examenul ecocardiografic, au fost analizate dimensiunile septului interventricular și al peretelui posterior al ventriculului stâng.

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor și reprezentarea grafică a acestora s-a realizat folosind programul de calcul tabelar SigmaStat 1 (Jandel Scientific) și softul Excel 7.0.

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 $p < 0,05$.^{8,11,39}

REZULTATE

Caracteristici generale și studiul principalilor parametri ai metabolismului lipidic la lotul cu insuficiență renală cronică nesupus terapiei de substituție renală (lot IRC)

Lotul de 140 bolnavi cu insuficiență renală cronică nedializați (lot IRC) a fost format din 71 femei (50,71%) și 69 bărbați (49,29%).

În 43,57% din cazuri scăderea funcției renale a avut la bază o glomerulonefrită primară sau secundară, în 28,58% o nefropatie tubulo-interstițială, în 17,14% din cazuri insuficiența renală a fost datorată unei nefropatii vasculare iar în 8,57% din cazuri bolii renale chistice.

Caracterizarea principalilor parametri morfologici, biochimici și ecocardiografici la lotul IRC este redată în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristici generale ale lotului IRC

Parametru studiat	Media $\pm$ DS
Vârsta (ani)	56 $\pm$ 13,48
Uree (mg/dl)	92,9 $\pm$ 71,23
Creatinină (mg/dl)	2,3 $\pm$ 2,71
Hemoglobină (g/dl)	10,9 $\pm$ 2,32
Colesterol total (mg/dl)	198 $\pm$ 68,96
Trigliceride (mg/dl)	126,5 $\pm$ 107,57
Acid uric (mg/dl)	7,8 $\pm$ 2,50
TAs (mmHg)	155 $\pm$ 23,32
TAd (mmHg)	85 $\pm$ 12,36
SIV (mm)	17 $\pm$ 2,43
PPVS (mm)	20 $\pm$ 2,54
Diabet zaharat (nr cazuri)	24

Valori ale colesterolului seric peste 260 mg/dl au fost demonstrate la 21 pacienți (15,00%) din lotul IRC.

Valori ale trigliceridelor peste 160 mg/dl au fost demonstrate la 30% din pacienți, 14 pacienți (10%) prezentând hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie.

Nu am demonstrat diferențe ale parametrilor metabolismului lipidic legate de afectarea care a stat la baza insuficienței renale cronice (Tabelul II).

Din cei 24 pacienți diabetici, 17 au fost femei, 13 pacienți prezentând substituție cu preparate insulinice în momentul realizării acestei analize.

73,34% din pacienții diabetici ai lotului IRC au prezentat hipercolesterolemie, iar valorile trigliceridelor au fost crescute la 1,66% din pacienți.

Analiza prin regresie liniară simplă a demonstrat la grupul IRC o dependență liniară inversă între valorile creatininei și cele ale colesterolului total ($p < 0,05$; $R=0,257$), fără a putea evidenția alte dependențe liniare între valorile colesterolului total, respectiv ale

trigliceridelor serice și alți parametri morfologici, biochimici și hemodinamici ($p>0,05$).

Analiza comparativă a tulburărilor metabolismului lipidic la diabetici și nediabetici în cadrul lotului de pacienți cu IRC nedializați a demonstrat lipsa unor diferențe statistice semnificative.

Caracteristici generale și studiul principalilor parametri ai metabolismului lipidic la lotul de hemodializați

Lotul de pacienți hemodializați (HD) a fost alcătuit din 38 femei (44,70%) și 47 bărbați.

Și pentru lotul de hemodializați, afectarea renală care a stat la baza IRC în cele mai multe cazuri a fost reprezentată de o nefropatie glomerulară, primară sau secundară (61,18% din cazuri), urmată de nefropatii tubulo-interstițiale (20,00% din cazuri), respectiv de boala renală chistică (14,12%) și nefropatii vasculare (2,35% din cazuri).

Tabelul II. Studiul comparativ al principalilor parametri ai metabolismului lipidic la lotul IRC în funcție de etiologia insuficienței renale cronice

	Nefropatie diabetică	Boală polichistică	Nefropatii vasculare	Nefropatii tubulo-interstițiale	Nefropatii glomerulare	P
Colesterol (mg/dl)	204,5 ± 66,6	186 ± 50,911	211,652 ± 75,45	205,15 ± 52,09	199,283 ± 79,861	NS
Trigliceride (mg/dl)	171,0 ± 116,5	160,81 ± 97,403	174,125 ± 125,98	173,33 ± 97,30	173,53 ± 111,49	NS
HDL col (mg/dl)	42,5 ± 10,4	34 ± 5,522	35 ± 15,55	46,4 ± 21,401	42,65 ± 9,488	NS

Tabelul III. Caracteristicile generale ale lotului de hemodializați

Parametru studiat	Media ± DS
Vârsta (ani)	48,68 ± 12,63
Vechimea în HD (luni)	49,76 ± 51,24
Uree (mg/dl)	160,38 ± 25,82
Creatinină (mg/dl)	10,79 ± 4,28
Hemoglobină (g/dl)	9,06 ± 1,32
Colesterol total (mg/dl)	167,31 ± 30,90
HDL colesterol (mg/dl)	33,81 ± 30,36
LDL colesterol (mg/dl)	104,58 ± 31,51
Trigliceride (mg/dl)	162,48 ± 85,31
Apoproteina A (g/l)	1,07 ± 0,21
Apoproteina B (g/l)	0,67 ± 0,20
Acid uric (mg/dl)	7,32 ± 0,96
TAs predializă (mmHg)	140,73 ± 18,93
TAd predializă (mmHg)	83,62 ± 7,67
IMVS (mg/mp)	186,68 ± 51,23
Diabet zaharat (nr cazuri)	5

Tabelul IV. Studiu comparativ al principalilor parametri ai metabolismului lipidic în funcție de etiologia bolii renale cronice la lotul HD

	Boală polichistică	Nefropatii glomerulare	Nefropatii tubulo-interstițiale	Nefropatie glomerulară secundară DZ	P
Colesterol (mg/dl)	149,9±29,9	153,4 ± 37,3	160,8 ± 39,9	165,8 ± 3,0	NS
Trigliceride (mg/dl)	90,2 ± 24,9	94,8 ± 33,5	98,5 ± 39,6	90,6 ± 42,3	NS
HDL colesterol (mg/dl)	129,7±75,4	141,0 ± 71,6	118,8 ± 66,7	66,2 ± 123,7	NS

Caracterizarea principalilor parametri morfologici, biochimici și ecocardiografici la lotul HD este redată în tabelul III.

Nici unul din pacienții lotului HD nu a prezentat valori ale colesterolului seric peste 260 mg/dl. Valori ale trigliceridelor mai mari decât 160 mg/dl au fost demonstrate la 35 pacienți (41,17%).

Valori ale HDL colesterolului sub 35 mg/dl au fost demonstrate la 70 pacienți (82,35%), iar valori ale colesterolului LDL peste 100 mg/dl au fost demonstrate la 48 pacienți (56,47%).

Nici la pacienții hemodializați nu am evidențiat diferențe statistic semnificative ale principalilor parametri ai metabolismului lipidic legate de etiologia insuficienței renale (Tabelul IV).

Valori ale trigliceridelor mai mari decât 160 mg/dl au fost demonstrate la 1 pacient diabetic din lotul HD (20,00%).

Valori ale HDL colesterolului mai mici decât 35 mg/dl au fost demonstrate la 4 pacienți diabetici din lotul HD (80,00%).

La lotul de hemodializați, valorile Apoproteinei A1 au fost statistic semnificativ crescute la pacienții diabetici ($p < 0,05$), fără a exista alte diferențe statistic semnificative pentru ceilalți parametri ai metabolismului lipidic la diabeticii și nediabeticii lotului HD.

La pacienții hemodializați studiați am pus în evidență existența unei corelații liniare inverse între valorile colesterolului total și vechimea în hemodializă ($p < 0,05$; $R = 0,222$, Figura 1), dar și o corelație liniară între valorile colesterolului total și vârsta pacienților ($p = 0,029$; $R = 0,237$).

Studiul principalilor parametri ai metabolismului lipidic comparativ la cele trei loturi

Compararea parametrilor metabolismului lipidic pe sexe, la cele trei loturi demonstrează valori ale colesterolului seric statistic semnificativ scăzute la femei la lotul HD, valori ale trigliceridelor crescute semnificativ la lotul IRC și lotul HD comparativ cu lotul control și valori ale colesterolului HDL statistic semnificativ scăzute la lotul HD (Tabelul V).

La bărbați valorile colesterolului total și ale colesterolului HDL au prezentat scăderi semnificative

la lotul HD, paralel cu o creștere statistic semnificativă a valorilor trigliceridelor.

Studiul comparativ al principalilor parametri ai metabolismului lipidic la cele trei loturi studiate demonstrează o creștere statistic semnificativă a colesterolului total la lotul IRC comparativ cu lotul HD, respectiv cu lotul control (Figura 2).

La pacienții din lotul IRC și lotul HD, valorile trigliceridelor prezintă creșteri statistic semnificative comparativ cu lotul control (Figura 3).

Valorile colesterolului HDL au prezentat scăderi statistic semnificative la lotul HD comparativ atât cu lotul martor, cât și cu lotul IRC ($p < 0,05$).

DISCUȚII

Anomaliile metabolismului lipidic pot fi detectate precoce în insuficiența renală, tipul și severitatea acestora fiind diferite în funcție de boala renală de bază, gradul afectării renale, tipul de tratament de substituție aplicat pacientului și terapia afectărilor supradăugate.^{25,27,35,38 7,15}

Teoretic, aceste modificări pot sta la baza dezvoltării afectării cardiovasculare,^{3,37} de aici rezultând necesitatea cunoașterii lor și motivația pentru un tratament agresiv.

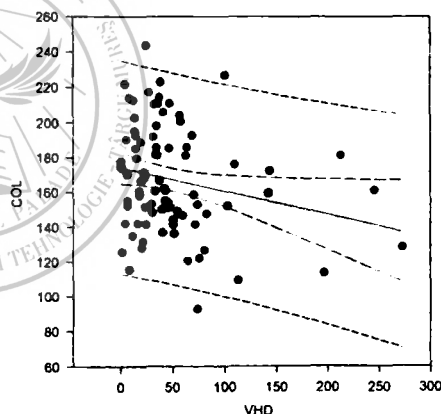


Figura 1. Dependența liniară între valorile colesterolului total și vechimea în hemodializă

Tabelul V. Studiu comparativ al parametrilor metabolismului lipidic pe sexe, la cele trei loturi de pacienți

	Lot IRC	Lot HD	Lot C	p
Femei				
Colesterol (mg/dl)	200 (168,3 – 241,8)	172,3 (151,7 – 202)	190 (155,8 – 217)	<0,05
Trigliceride (mg/dl)	140 (103,8 – 235,8)	129,5 (106,2 – 170)	102 (75,8 – 136)	<0,05
HDL colesterol (mg/dl)	45 (34 – 48)	30,3 (23,3 – 36,3)	51 (65,5 – 70)	<0,001
Bărbați				
Colesterol (mg/dl)	178 (141,5 – 228)	156,8 (141,5 – 185,8)	190 (160,3 – 214,8)	<0,05
Trigliceride (mg/dl)	133 (98 – 195,3)	165,7 (127,4 – 201)	101 (78,3 – 148,8)	<0,001
HDL colesterol (mg/dl)	40 (32,5 – 51,3)	23 (19,8 – 26,5)	45 (36,5 – 52,7)	<0,001

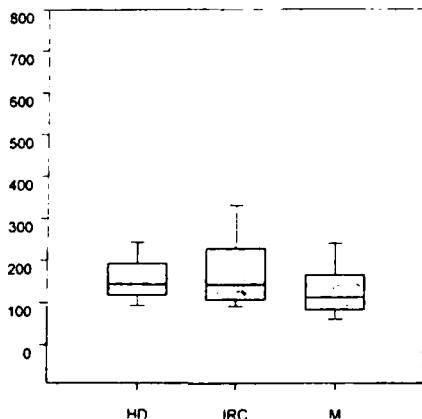


Figura 2. Studiu comparativ al valorilor colesterolului total la cele trei loturi studiate

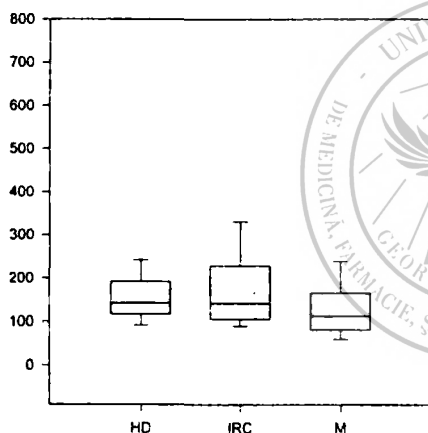


Figura 3. Studiu comparativ al valorilor trigliceridelor serice la cele trei loturi studiate

Referitor la populația generală, o metaanaliză a 17 studii prospective incluzând 46413 bărbați și 10864 femei subliniază rolul trigliceridelor ca factor de risc pentru boala cardiovasculară, iar rezultatele studiului Framingham arată că nivelele crescute ale trigliceridelor împreună cu scăderea HDL colesterolului conferă un risc crescut de boală coronariană, riscul relativ conferit de această asociere fiind mai mare la femei decât la bărbați.^{9,11}

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.¹³

Hiperlipidemia influențează și alți factori de risc (hipertensiune, hipercoagulopatii, creșterea nivelelor plasmatice ale homocisteinei și creșterea stressului

oxidativ), determinând împreună un risc cardiovascular semnificativ crescut la pacienții cu afectare renală.

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 renale¹².

Prevalența hipercolesterolemiei la grupul nedializat este în studiul nostru 15%, iar a hipertrigliceridemiei de 70%. Rajman și colab. raportează o prevalență a hipercolesterolemiei de 25%, la un lot la care hipertrigliceridemia a fost demonstrată la 12% din pacienți;³¹ foarte probabil ca diferențele mari, cel puțin în ce privește hipertrigliceridemia, să fie datorate diferențelor în modul de alegere a pacienților, din lotul lui Rajman lipsind pacienții diabetici.

Numeroși alți autori precizează că anomalii ale metabolismului lipidic sunt prezente încă din stadiile incipiente de insuficiență renală, caracteristică fiind hipertrigliceridemia, considerându-se că hipercolesterolemia e mascată de prezența malnutriției.^{22,20}

Loschiavo și colab. demonstrează, la un grup de pacienți nedializați, că reducerea aportului de proteine este unul din factorii care ameliorează tulburările metabolismului lipidic²⁶; 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.

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 pacienții din lotul IRC nu efectua în momentul recoltării probelor biologice tratament hipolipemiant.

Considerăm că prevalența relativ mare hipertrigliceridemiei la pacienții cu insuficiență renală reprezintă o dovadă a riscului cardiovascular ridicat la care sunt supuși acești pacienți.

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

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 substituție⁴.

La pacienții cu insuficiență renală nesupuși terapiei de substituție am demonstrat existența unei corelații liniare între valorile colesterolului total și cele ale creatininei serice. În plus, am pus în evidență o dependență între valorile colesterolului total și proteinurie la subgrupurile cu valori ale creatininei peste 2 mg/dl. Același tip de modificări au fost remarcate și în alte studii pe pacienți fără terapie de substituție, rezultatele fiind interpretate în sensul accentuării tulburării metabolismului lipidic cu agravarea bolii renale.³³

În lumina unor date mai noi care demonstrează că dislipidemia nu e numai un factor de risc cardiovascular, ci și un factor de progresie al insuficienței renale, explicația fiind probabil progresia aterosclerozei,³³ devine evidentă întrebarea legată de modalitatea de a "modula" măcar acei factori modificabili (alimentație, medicație) pentru a face posibilă scăderea riscului cardiovascular la acești pacienți.

Într-o analiză Europeană care a studiat tulburările metabolismului lipidic la pacienți hemodializați s-au demonstrat creșterea colesterolului LDL peste 100 mg/dl și scăderea colesterolului HDL sub 35 mg/dl la 2/3 din pacienți, concomitent cu hipertrigliceridemie la 28% din pacienți.²⁴ Studiul CHOICE calculează prezența unor valori este 100 mg/dl ale LDL colesterolului la 47% din pacienți.¹⁶

În studiul nostru 56,47% din pacienții lotului de hemodializați au prezentat valori mai mari de 100 mg/dl ale LDL colesterolului iar 82,35% au prezentat valori mici ale HDL colesterolului, procentele calculate de noi fiind mult crescute față de literatura de specialitate.

Ca și în analiza de față, valori scăzute semnificativ statistic ale HDL colesterolului față de control găsesc și Jamoussi și colab, deși compararea este realizată cu un lot martor de pacienți normolipidici.¹⁹

Deși se referă la un lot de diabetici, Agaba și colab. găsesc la hemodializați o prevalență a hipertrigliceridemiei de 38,1%, cu scăderea HDL colesterolului la 33,3% din pacienți², mult redusă față de rezultatele noastre, posibil și deoarece numărul de pacienți diabetici studiați fost relativ mic. Și dacă avem în vedere numai subgrupul de diabetici hemodializați, rezultatele noastre demonstrează o prevalență mult crescută a dislipidemiei.

DeLima și colab. găsesc o prevalență a hipertrigliceridemiei de 24% și explică acest procent, de 2-3 ori mai scăzut decât cel relatat de alți autori, ca fiind datorat unor factori nelegați de dializă: rasă, particularități genetice; în plus, constată o prevalență a bolii coronariene de 10,7% (față de 20-35% relatată de alte studii) motivând diferențele prin numărul redus de cazuri cu hipertrigliceridemie.¹³

La pacienți hemodializați Kalantar-Zadeh și colab. evidențiază valori ale colesterolului fără diferențe semnificative cu cele ale lotului martor³⁴. Și în studiul nostru, compararea valorilor colesterolului total la cele trei loturi demonstrează creșteri semnificative statistic la pacienții nedializați, fără diferențe între hemodializați și martor.

Rezultatele noastre diferă de cele ale lui Senti și colab. care consideră că dislipidemia nu este influențată de durata hemodializei³⁴. Mekki și colab. pun și ei în evidență modificări ale trigliceridelor și compoziției lipoproteinelor legate de durata hemodializei²¹. Demonstrarea unei corelații liniare inverse între valorile colesterolului total și durata hemodializei în studiul nostru, ridică însă întrebarea rolului malnutriției în determinismul acestei dependențe, cunoscută fiind ipoteza că malnutriția este factorul care "scade" nivelele lipidelor plasmatică totodată supunând pacientul cu valori scăzute ale colesterolului la un risc cardiovascular crescut.²⁹

În ceea ce privește valorile colesterolului total, studii observaționale realizate la hemodializați au arătat că există o corelație inversă între mortalitatea generală și colesterol, fiind de 4,3 ori mai mare la hemodializați cu colesterol sub 100 mg/dl comparativ cu cei ale căror valori sunt cuprinse între 200 și 250 mg/dl. Acest fenomen, cunoscut ca și cauzalitate inversă, limitează valoarea studiilor observaționale și ridică probleme legate de necesitatea terapiei hipolipemante la hemodializați⁵.

Ca și alte studii¹⁷, nici analiza noastră nu a evidențiat diferențe între concentrația lipidelor la pacienții diabetici și nediabetici hemodializați. Deși rezultatele din literatură sunt contradictorii în ce privește nivelele de apoproteine la hemodializați diabetici și nediabetici, unii autori demonstrând absența diferențelor¹⁷, la pacienții noștri am evidențiat diferențe statistic semnificative referitoare la conținutul în ApoA.

La pacienții hemodializați analizați în studiul nostru dislipidemia nu pare a fi influențată de gradul insuficienței renale, deși această tendință este evidentă la alți autori.²¹

În ceea ce privește analiza profilului lipidic în funcție de sexul pacienților, datele din literatură confirmă valori ale HDL colesterolului mai mari la femeile dializate cu diabet tip I și IRC, dar și creșteri ale valorilor LDL colesterolului la femeile cu diabet tip II comparativ cu bărbații cu aceleași afecțiuni.²³

Sexul masculin a prezentat scăderi semnificative statistic ale colesterolului HDL rezultat diferit față de cele ale altor autori¹⁰, dar și valori ale trigliceridelor semnificativ crescute, acest profil exprimând posibilitatea unui risc cardiovascular crescut la bărbați.

CONCLUZII

Dislipidemia este o caracteristică frecventă în insuficiența renală, prevalența acesteia fiind ridicată atât la pacienții hemodializați, cât și la cei care nu au început terapia de substituție.

La pacienții cu insuficiență renală hipertrigliceridemia reprezintă modificarea cea mai frecventă a metabolismului lipidic.

Valorile colesterolului total la pacienții nedializați au prezentat o corelație liniară inversă cu gradul insuficienței renale.

Parametrii metabolismului lipidic nu par a depinde de etiologia insuficienței renale.

Se remarcă un profil lipidic mai aterogen la pacienții hemodializați.

Valorile colesterolului total prezintă o corelație liniară inversă cu vechimea în hemodializă.

Atât pentru femei cât și pentru bărbați, valorile colesterolului HDL sunt statistic semnificativ scăzute la hemodializați.

Profilul lipidic cu caracter aterogen mai exprimat este constatat la sexul masculin (scăderea colesterolului HDL și valori crescute ale trigliceridelor).

Pacienții diabetici din loturile studiate nu au prezentat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește parametrii metabolismului lipidic comparativ cu pacienții nediabetici.

BIBLIOGRAFIE

1. ***. United States Renal Data Survey. Annual data report 2003, internet Communication
2. AGABA EI - Characteristics of type 2 diabetics presenting with end-stage renal disease at the Jos University Teaching Hospital, Nigeria. *West Afr J Med* 2004;23:177-180.
3. ASSMANN G, SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A - Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179-1184.
4. 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.
5. BAIGENT C, WHEELER DC - Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1118-1119.
6. BLANKESTIJN PJ, VOS PH, RABELINK TJ, ET AL - High-flux dialysis membrane improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1703-1708.
7. CALDARARU C - Factori de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiența renală. *Revista de Medicina si Farmacie Targu-Mures* 2003;49:135-140.
8. CAMPBELL MJ, MACHIN D - Medical statistic. A commonsense approach. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
9. CASTELLI WP - The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-437.
10. CHEUNG AK, WU LL, KABLITZ C, LEYPOLDT JK - Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:271-276.
11. CHRISTENSEN HB - Statistics step by step. Boston: Houghton Mifflin Company, 1977.
12. DAIROU F - Lipid disorders and cardiovascular risks in nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, Suppl 4:30-33.
13. DE LIMA JJG, DIAMENT J, GIANINI SD, ET AL - Plasma lipid profile and coronary artery disease in Brazilian hemodialysis patients. *Int J Cardiol* 1995;48:163-166.
14. DIFFVEEN SH, VERHOEVEN GH, VAN DER PALEN J, ET AL - The effect of the initiation of renal replacement therapy on lipid profile and oxidative stress during the first 6 months of treatment. *Clin Chim Acta* 2005;361:112-118.
15. DOGARU G, CALDARARU C, VARI CE - Nefropatie membranoasa asociată infecției cu virusul hepatitei B. *Revista de Medicina si Farmacie Targu-Mures* 2002;48:155-159.
16. FOX CS, LONGENECKER JC, POWE NR - Undertreatment of hyperlipidemia in a cohort of United States kidney dialysis patients. *Clin Nephrol* 2004;61:299-307.
17. GONZALES AI, SCHREIER L, ELBERT A, ET AL - Lipoprotein alterations in hemodialysis: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Metabolism* 2003;52:116-121.
18. HOKANSON JE, AUSTIN MA - Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
19. JAMOSSI, K, AYEDI, F, ABIDA, N, ET AL - Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse. *Patol. Biol*, 2005, 53: 217-220 (Abstract)
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. KIMAK E, KSIAZEK A, SOLSKI J - Disturbed lipoprotein composition in non-dialyzed, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and post-transplant patients with chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:64-69.
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. KOCH M, KUTKUN B, GRABENSEE B, RITZ E - Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2603-2611.
24. KRONENBERG F, LINGENHIEL A, NEYER U - Prevalence of dyslipemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 2003;63, Suppl 4:S113-S116.
25. LITTLE J, PHILLIPS L, RUSSELL L, ET AL - Longitudinal lipid profiles on CAPD: their relationship to weight gain, comorbidity, and dialysis factors. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1931-1939.
26. 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.
27. MARTINS PRATA M, MADEIRA C, VICENTE O, PEREIRA MIGUEL MJ - Lipid profile in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2345-2347.
28. MEKKI K, PROST J, BOUCHENAK M, ET AL - Plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase activities, VLDL, LDL compositions at different times of hemodialysis. *Atherosclerosis* 2003;169:269-277.
29. 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.
30. PIPERI C, KALOFOUTIS C, TZIVRAS M, ET AL - Effects of hemodialysis on serum lipids and phospholipids of end-stage renal failure patients. *Mol. Cell Biochem*. 265, 57-61. 2004. (abstract)
31. RAJMAN I, HARPER L, MCPAKE D, ET AL - Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2281-2287.
32. REIKES ST - Trends in end-stage renal disease. *Postgrad Med* 2000;108:124-142.
33. 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.

34. SENTI M, ROMERO R, PEDRO BJ, ET AL - *Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure*. *Kidney Int* 1992;41:1394-1399.
35. THILLET J, FAUCHER C, ISSAD B, ET AL - *Lipoprotein(a) in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Am J Kidney Dis* 1993;22:226-232.
36. TONELLI M, MOYE L, SACKS FM, ET AL - *Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency*. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
37. WANNER C - *Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients*. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15, Suppl 5:92-96.
38. WHEELER DC - *Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients*. *Kidney Int* 1996;50, Suppl. 56:S41-S46.
39. ZOCCALI, C - *Le basi statistiche ed epidemiologiche della medicina clinica. Aspetti tecnici in nefrologia*. www.accmed.net/stat/ . 1999.



Depresia și anxietatea la copii cu boli maligne

Adrienne Horvath¹, Maria Despina Baghiu¹, Adina Buculeu², Klara Agnes Budai³

Diagnosticul unei boli maligne este un eveniment catastrofal în viața unei persoane. Negarea, disperarea, depresia, anxietatea, insomnia, iritabilitatea durează de obicei câteva săptămâni. Prolungirea acestor simptome este patologică, perturbă sănătatea mentală și calitatea vieții pacientului.

Scopul lucrării este evaluarea gradului de depresie și anxietate a bolnavilor cu boli maligne în diferite stadii ale bolii și compararea datelor cu un lot martor de copii sănătoși fizic.

Material și metodă: Am evaluat 22 de copii cu boli maligne cu testul Beck pentru depresie și chestionarul Hamilton pentru anxietate și am comparat datele cu cele obținute de la un lot martor cuprinzând 22 elevi de școală generală.

Rezultate: În grupul copiilor cu cancer 4 au prezentat depresie ușoară și 2 formă severă. În grupul martor 6 elevi au prezentat depresie ușoară, 1 depresie moderată și 3 forma severă. Anxietatea a fost prezentă la 5 bolnavi cu cancer și 8 elevi fizic sănătoși.

Concluzii: Nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă între cele 2 grupuri privind prezența și severitatea depresiei și anxietății, depresia a fost mai severă la debutul bolii maligne și s-a ameliorat sau a dispărut în remisie, iar la copiii cu cancer anxietatea a fost mai frecventă decât depresia.

Cuvinte cheie: copil, malignitate, depresie, anxietate

The diagnosis of cancer represent a catastrophic event in one's life. Denial, depression, anxiety, insomnia and irritability last for several weeks. The prolongation of these symptoms means disease, which affects the patient's mental health and quality of life.

The aim of the paper is the assessment of depression and anxiety in children with cancer and comparing the data with those of physically healthy children.

Material and methods: we assessed 22 patients with malignancies for depression using the Beck test and for anxiety using the Hamilton questionnaire. The same tests were performed in 22 physically healthy school children.

Results: In the cancer group, 4 children had mild and 2 severe depression. In the control group 6 children had mild, 1 moderate and 3 severe depression. Anxiety was present in 5 cancer patients and 8 healthy pupils.

Conclusions: There was no statistically significant difference between the two groups regarding the incidence of depression and anxiety, the depression was more severe and frequent at the beginning of the illness and improved during remission, and finally, the anxiety was more frequent than depression in the cancer group.

Key words: child, malignancy, depression, anxiety

Depresia afectează 2-10% din copii 3-18 ani, apariția ei este favorizată de susceptibilitatea genetică, traumele psihice și factorii stresanți din mediu. Suspiciunea depresiei se ridică la copii fizic sănătoși care prezintă anhedonie, acuze somatice multiple, agresivitate sau retragere socială.¹ Semnele și simptomele depresiei la copil sunt variate și includ^{2,3}:

- Iritabilitate sau furie
- Senzație continuă de tristețe sau lipsa speranței
- Retragere socială
- Schimbări în apetit: scăzut sau crescut

-Modificări ale somnului: insomnie sau somn prelungit

-Plâns

-Concentrare dificilă

-Fatigabilitate, lipsa energiei

-Acuze fizice: cefalee, dureri abdominale care nu răspund la tratament

-Randament scăzut în activitățile școlare, extrașcolare, în familie.

-Senzație de inutilitate sau de vinovăție. Gânduri despre moarte sau suicid.

Anxietatea apare la 10% din copii, la copilul mic se observă mai frecvent anxietatea de separare și fobiile specifice, iar la adolescent boala de panică și fobia socială.

Diagnosticul unei boli maligne este un eveniment catastrofal în viața unei persoane. Negarea, disperarea, depresia, anxietatea, insomnia, iritabilitatea, tristețea durează de obicei câteva săptămâni. Prolungirea acestor

¹Clinica Pediatrie I, Compartiment Hematooncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, Clinica Pediatrie I

³Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: dr. Adrienne Horvath, Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, tel. 212111 int. 336, e-mail: adigyer1@yahoo.com

simptome este patologică, perturbă sănătatea mentală și calitatea vieții pacientului. În fața unui bolnav cu cancer, medicul și psihologul are menirea de a diferenția tristețea „normală” de depresie. Există o presupunere greșită, ca fiecare bolnav cu cancer trebuie să fie deprimat, în realitate, numai 20- 25% din acești bolnavi prezintă depresie majoră. Cadrele medicale au tendința de a subestima morbiditatea cauzată de depresie, crezând că și ei ar fi deprimați în situația pacientului. În consecință, depresia poate fi subdiagnosticată și subtratată.

A trăi cu cancer nu mai este o situație atât de sumbră, cum a fost în urmă cu 10- 20 ani, astăzi decesul precoce nu mai este singura opțiune a copiilor cu cancer. Supraviețuirile sunt mai lungi, există și cazuri vindecate. Tratamentul însă este lung, deseori înfricoșător, dureros, iar efectele secundare nedorite influențează starea de bine fizică și mentală a bolnavului. În fiecare fază a bolii și a tratamentului bolnavii se confruntă cu probleme psihosociale specifice:

1. În faza de diagnosticare: senzația de nesiguranță

2. Reacția copilului și a familiei la diagnostic este universală și atât după părerea aparținătorilor, cât și a medicilor, ea reprezintă punctul de începere a tratamentului. În această fază este foarte importantă exprimarea adevărului despre boală în termeni clari, aici se fundamentează și încrederea care va fi dezvoltată pe deplin în viitor între medic și bolnav, părinți.

3. În faza de tratament emoțiile, problemele psihice depind de agresivitatea tratamentului. Astfel sub tratamentul de inducție se notează frica de procedurile invazive, efectele secundare ale tratamentului (alopecie, vărsături, durere, infecții, hemoragii, etc.) incertitudinea rezultatului dorit (obținerea remisie). Sub tratamentul de întreținere emoțiile sunt mai calme, relația dintre medic-pacient devine mai laxă.

4. La încetarea tratamentului emoțiile pot atinge din nou intensitatea de la debut, contactul cu echipa medicală devine mai rară, există o nesiguranță față de vindecare, apare frica de efectele secundare tardive, cum ar fi a 2- a tumoră, infertilitate, cardiomiopatie, izolare socială.

5. Recăderea reînnoiește furia, trauma psihică este mai puternică decât la debutul bolii.

6. Pregătirea pentru moarte poate fi ușurată prin medicația care înlătură suferința fizică și prin experiență, comunicare care diminuează anxietatea.

7. Ajutarea familiei după decesul copilului încă nu este o obișnuință în practica medicală de astăzi la noi, deși ar fi extrem de importantă.

Nevoile emoționale ale copilului cu cancer au fost observate și descrise pentru prima oară de Susan Lewis și Stephen H. Armstrong, care au observat un nivel ridicat de anxietate la copii cu boli potențial fatale. Aceștia au descoperit că suportul emoțional este la fel de important ca și tratamentul fizic. Elisabeth Kubler Ross a descris amănunțit aspectele psihologice ale copiilor cu cancer.

SCOPUL LUCRĂRII

Este evaluarea gradului de depresie și anxietate a bolnavilor cu boli maligne în diferite stadii ale bolii și compararea datelor cu un lot martor de copii sănătoși fizic.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada ianuarie 2004 - ianuarie 2006 am evaluat 2 loturi de copii pentru depresie și anxietate: lotul copiilor cu boli maligne a inclus 22 bolnavi internați și tratați la Compartimentul de Hematooncologie a Clinicii de Pediatrie nr. I din Târgu- Mureș, având vârsta între 3- 14 ani, iar lotul de copii fizic sănătoși a inclus 22 elevi dintr-o școală generală, având vârsta între 12- 16 ani. Depresia a fost evaluată folosind chestionarul Beck cu 20 întrebări. Întrebările vizează starea de tristețe, viitorul, nereușitele, nemulțumirile, senzația de învinovățire, dezamăgire, sinucidere, plânsul, irascibilitatea, nivelul de interes pentru ceilalți, deciziile, somnul, scăderea ponderală, oboseala, apetitul, îngrijorarea față de starea de sănătate.⁶ Interpretarea scorului Beck s-a făcut după modelul: negativ (0-9 puncte), depresie ușoară (10-15 puncte), depresie moderată (16-23 puncte) și depresie severă (24-60 puncte). Anxietatea a fost evaluată folosind testul Hamilton cu 14 articole:

1. Dispoziție anxioasă
2. Tensiunea
3. Frica
4. Insomnia
5. Deficit cognitiv
6. Dispoziție depresivă
7. Semne somatice musculare
8. Semne somatice senzoriale
9. Semne cardiovasculare
10. Semne respiratorii
11. Semne gastrointestinale
12. Semne genitourinare
13. Semne vegetative
14. Comportamentul la interviu

Interpretarea testului Hamilton s-a efectuat după modelul:

Normal sub 8 puncte
Anxietate ușoară: 9- 15 puncte
Anxietate moderată: 16- 25 puncte
Anxietate severă: peste 26 puncte

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În grupul copiilor cu cancer 16 bolnavi nu au prezentat semne de depresie, 4 au avut depresie ușoară și 2 copii depresie severă. La grupul copiilor sănătoși din punct de vedere fizic, 12 copii au fost fără depresie, 6 au prezentat depresie ușoară, 1 depresie moderată și 3 copii depresie severă. Din punct de vedere statistic nu s-a putut pune în evidență diferență semnificativă între cele două grupuri privind prezența și severitatea depresiei. Opt bolnavi cu boli maligne au fost evaluați de două ori: la debutul bolii și la terminarea tratamentului sau la intrarea în tratamentul de întreținere (Figura 1).

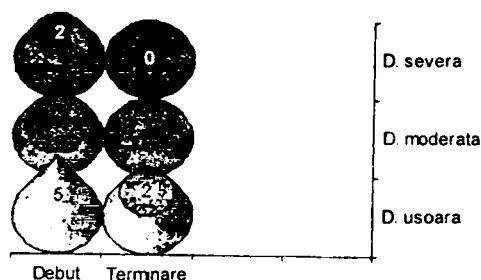


Figura 1. Incidența și severitatea depresiei în funcție de gravitatea bolii

Anxietatea la grupul bolnavilor cu cancer a fost prezentă în 5 cazuri: 3 forme ușoare, 1- 1 forme medii și severe. În grupul martor 14 copii au prezentat nivel normal de anxietate, 6 elevi au avut anxietate ușor crescută, 2 elevi au prezentat nivel de anxietate moderat ridicat, iar anxietatea severă a fost absentă. La grupul experimental dispoziția anxioasă, tensiunea și deficitul cognitiv au fost semnele mai frecvent întâlnite, pe când în grupul martor insomnia, acuzele cardiace, tensiunea musculară, tulburările respiratorii, gastrointestinale și simptomele vegetative au fost mai frecvente. Din punct de vedere statistic, nu s-a putut evidenția o diferență semnificativă în ce privește frecvența și severitatea anxietății la cele 2 grupuri.

Depresia din cancer se poate trata cu metode nefarmacologice, punându-se accent pe psihoterapia suportivă a bolnavului și familiei și prin medicația antidepressivă la copil. Fluoxetina peste vârsta de 8 ani este aprobat de FDA.^{2,3,4} În practica noastră am folosit Hidroxizina la copii peste 1 an în doză de 1 mg/kg/zi po în mai multe prize, Xanax (alprazolam) la copii mai mari, Tranxene (clorazepam dikalii) peste vârsta de 2,5 ani în doză de 0,5 mg/kg/zi în mai multe prize per oral, vitamina B1 și Tanakanul.

Cu ocazia unui alt studiu efectuat în compartimentul de hematologie al clinicii noastre în perioada 1991-1998, s-a evaluat depresia și anxietatea la copii cu leucemie acută limfoblastică și părinții acestora în diferite faze ale bolii. Rezultatele au arătat că depresia și nivelul de anxietate au fost mai ridicate la părinți decât la copii, cu o ușoară tendință de scădere către sfârșitul tratamentului. Bolnavii au prezentat scoruri mult mai mici de depresie și anxietate față de părinții lor, dar cu incidență mare (aproape fiecare copil). Comparativ, rezultatele actuale arată că depresia și anxietatea nu au fost mai frecvente sau mai severe la copii cu boli maligne față de semenii lor fizic sănătoși. Rezultatele arată că depresia și anxietatea apar mai rar la copii cu boli maligne studiate recent, decât la copii cu leucemie acută limfoblastică din anii 1991-1998. Schimbarea survenită după anul 2000 în satisfacerea nevoilor emoționale, psihice și sociale ale copiilor cu cancer a fost abordarea holistică a

pacientului cu cancer, realizat prin prezența educatoarelor pentru preșcolari, a profesorilor pentru clasele V- VIII, a psihologului, existența unei săli de joacă cu multe jucării, organizarea unor activități ocazionale ca de exp. zi de naștere, sărbătorile religioase, ședințele cu clowni, etc., realizate cu ajutorul unor fundații, educatoare, profesori, părinți, asistente și medici. Un studiu longitudinal efectuat pe un lot de 17 adolescenți și 21 copii mai mici cu cancer a demonstrat că simptomele depresive la adolescenți au atins același nivel ca în populația adolescentă generală, iar în rândul copiilor mai mici cu cancer simptomele depresive au fost chiar mai rare decât în populația generală.⁴ Rezultate similare am găsit și noi la cei 22 copii investigați. Un alt studiu a demonstrat că anxietatea a fost mai frecvent întâlnită la copii mai mici cu malignități, iar depresia la adolescenți.⁷ De asemenea copii cu efecte secundare tardive, consecința tratamentelor oncologice prezintă mai des semne de depresie. Incidența depresiei la copilul cu cancer variază după diferite studii, una apreciază această incidență la 17%.⁵

CONCLUZII

1. Nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă în frecvența depresiei și anxietății la copii cu cancer față de semenii lor fizic sănătoși.
2. Depresia a fost mai frecventă și mai severă la debutul bolii, a dispărut sau s-a ameliorat cu evoluția favorabilă a bolii.
3. Anxietatea a fost mai frecventă decât depresia la copii cu cancer.
4. Umanizarea secției de hematologie, diversificarea tratamentului oncologic cu psihoterapie, suport psihic și social ameliorează depresia și anxietatea micilor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. DEUBER CM - *Depression in the school- aged child: implications for primary care*, Nurse Pract, 1982, 7(8):26-30, 68.
2. EMLIE GJ, HEILIGENSTEIN JH, WAGNER KD et al - *Fluoxetine for acute treatment of depression in children and*

- adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002, 41:1205-1215.
3. EMSLIE GJ, RUSH AJ, WAGNER KD et al – *A double blind, randomized, placebo- controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression*, Arch Gen Psychiatry, 1997, 54:1031-1037.
 4. KAPLAN SL, BUSNER J, WEINHOLD C et al – *Depressive symptoms in children and adolescents with cancer: a longitudinal study*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1987, 26:782-787.
 5. KASHANI J, HAKAMI N – *Depression in children and adolescents with malignancies*, Can J Psychiatry, 1982, 27:474-477.
 6. PASSIK SD, KIRSH KL, THEOBALD T et al. – *Use of a depression screening tool and a fluoxetine based algorithm to improve the recognition and treatment of depression in cancer patients. A demonstration project*, J Pain Symptom Manage, 2002, 24:318-327.
 7. RAIT DS, JACOBSEN PB, LEDERBERG MS et al – *Characteristics of psychiatric consultations in a pediatric cancer center*, Am J Psychiatry, 1988, 145:363-364.
 8. RAMCHANDANI P – *Treatment of major depressive disorder in children and adolescents*, BMJ, 2004, 328:3-4.



Peszticidek nanokapszulázási folyamatainak molekuláris modellezése. I. A kölcsönhatások molekulaszervezeti és energetikai tényezői

L. Ferencz¹, B Tőkés², Réka Ferencz¹, Ágota Szilágyi¹, Julianna Harmath¹

Multe dintre substanțele folosite curent pentru combaterea dăunătorilor au efecte toxice asupra omului și poluează mediul înconjurător. Din această cauză se impun demersuri pentru găsirea de substanțe active noi, respectiv pentru formularea adecvată a acestor substanțe în vederea minimizării impactului lor asupra sănătății și protejarea mediului. În lucrare am modelat molecular „capsularea” unor pesticide, în vederea obținerii unor noi forme cu mai puține efecte adverse, mai stabile și mai solubile. Am urmărit variația energiei sterice în cursul complexării lor cu ciclodextrine, calculând factorii structurali și energetici ai interacțiunii. Cuvinte cheie: pesticide, ciclodextrine, modelare moleculară

Most of the substances used in protection against pests are toxic to humans and pollute the environment. For this reason, it is necessary to find new active ingredients or adequate formulation of these substances, in order to minimize their effect on health and to protect the environment.

In this paper we have modelled the “capsulation” of some pesticides, with the aim of obtaining new forms which are less side-effected, more stable and more soluble. We followed the variation of the steric energy during the complexation with cyclodextrines, computing the structural and energetic factors of the interaction.

Key words: pesticides, cyclodextrines, molecular modelling

A ciklodextrinek a keményítő amilózkomponenséből *Bacillus macerans* hatására képződő, különleges szerkezetű gyűrűs oligoszacharidok, melyek három változatban váltak ismertté. A 6 cukorrészt tartalmazó ciklodextrin α -ciklodextrinnek, a 7 cukorrészt tartalmazót β -ciklodextrinnek, míg a 8 cukorrészt tartalmazót γ -ciklodextrinnek hívják.¹⁻¹¹

Vizes oldatban a ciklodextrinek különféle molekulákkal *zárvány-komplexe*ket képeznek, amelyek kristályos állapotban is elkülöníthetők. Az üregbe zárt anyagok molekulárisan csomagolt vagy kapszulázott (nanokapszulázott) származékoknak tekinthetők.

Gyógyszerészeti szempontból fontos, hogy mikor a zárványkomplex létrejön, azaz a gyógyszer, mint „vendég” molekula beépül a „gazda” molekula (ciklodextrin) üregébe, egy sor tulajdonsága lényegesen megváltozik: bomlékony anyagok stabilissá válnak, vízben rosszul oldódó vegyületek oldhatókká válnak és így felszívódásuk javítható, nemkívánatos tulajdonságok (kellemetlen íz vagy illat) kiküszöbölhetők, illékony és oxidációra érzékeny anyagok stabilizálhatók, lassulnak a polimerizációs és fotokémiai folyamatok, csökkenthetők a mellékhatások és a lokális irritációk.

Ha nagyobb molekulákat kívánunk molekulárisan csomagolni, akkor γ -ciklodextrint használhatunk, amelynek belső átmérője nagyobb, mint a β -ciklodextriné, vagy a hatóanyagot két ciklodextrin molekula közé zárhatjuk, úgynevezett „szendvics” szerkezetű komplexeket hozva létre.

A ciklodextrinek gyógyszerészeti felhasználásának terjedelmes irodalma van, a fejlesztések ezek a téren ma is intenzíven folynak.

Kutatásaink során² merült fel a kérdés, hogy ezek a kölcsönhatások felhasználhatók-e a növényvédelemben peszticidek kiszerezésére, esetleg a ciklodextrinek királis állófázisként miként használhatók peszticidek enantiomérjeinek szétválasztására, vagy peszticidek eltávolítására talajból, állóvizekből.

Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy több kutatócsoport foglalkozott peszticidek és ciklodextrinek közötti kölcsönhatás vizsgálatával, peszticidek ciklodextrinek formulálásával, ezek környezetből való eltávolításával ciklodextrinek segítségével^{1,3,6,12}, illetve a komplexálás molekuláris modellezésével^{4,5}, de meglepően kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az általunk tanulmányozott utóbbi 20 évben.

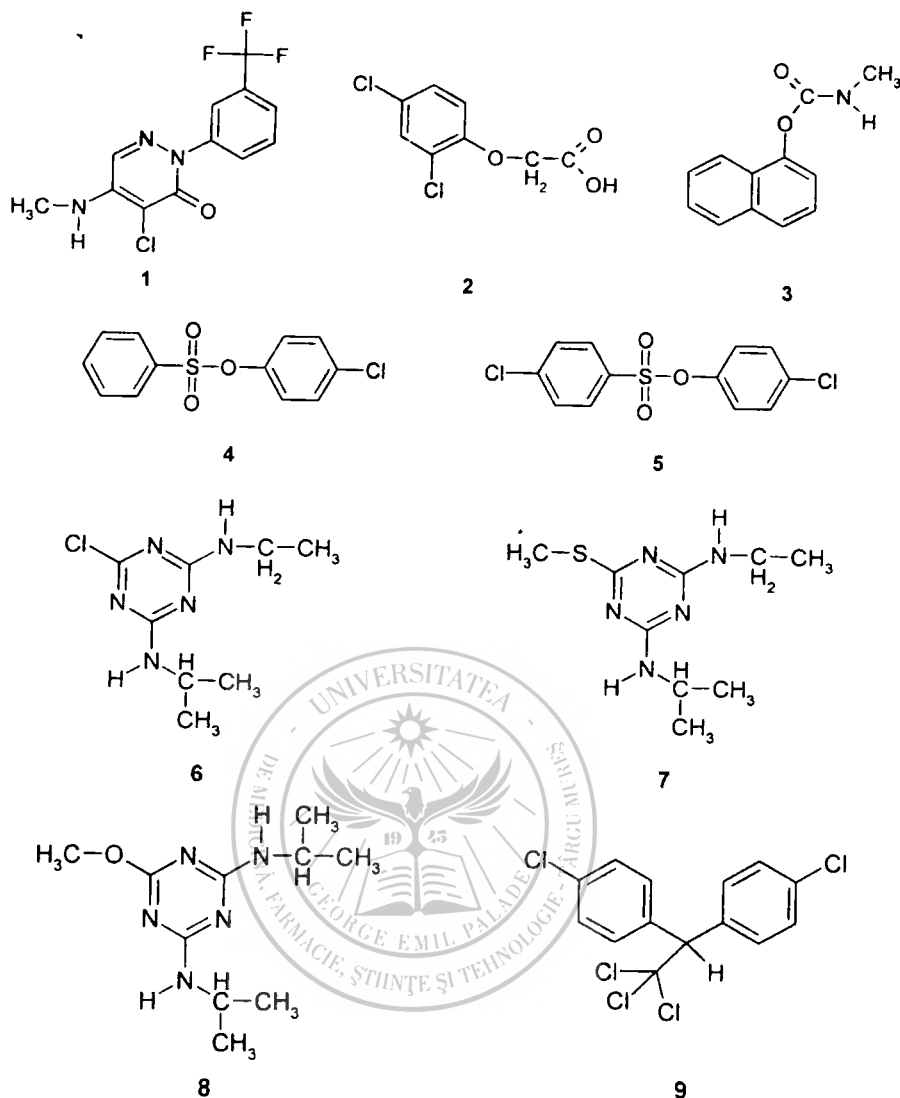
Az alábbiakban csak néhány példát sorolunk fel ezekből a kísérletekből.

VILLAYERDE és tsi.¹² norflurazon (1) gyomirtót távolítottak el talajokból β -ciklodextrin segítségével, és ugyanez a kutatócsoport próbált norflurazont

¹Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem

²Fizikai Kémiai Tanszék, Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Marosvásárhely

Adresa pentru corespondență: Dr. FERENCZ László, Str. Bradului nr. 24, ap. 1, 540075 Targu-Mureș, e-mail: fczl@yahoo.com



β -ciklodextrinnel kiszerezni, ötszörös oldékonyságjavulást tapasztalva. MORILLO és tsi. a 2,4-D (2) herbicid kioldódását vizsgálták talajokból, és teljes deszorpciót tapasztaltak β -ciklodextrinnel.⁶ BARBATO és mtsi.¹ a carbaryl (3) ciklodextrines komplexálását vizsgálták, az oldhatóság számottevő növekedését észlelve, ugyancsak β -ciklodextrinnel.

HOSANGADI és ASGAONKAR³ akaricideket – fenfens (4), chlorfens (5), stb. – komplexáltak β -ciklodextrinnel.

A komplexképződés molekuláris modellezését SAWUNYAMA és BAILEY⁷ vizsgálta atrazin (6), ametryn (7), prometon (8), 2,4-D (2) és DDT (9) esetében.

Sokkal több irodalmi adat áll rendelkezésünkre ciklodextrinek királis állófázisként való felhasználásáról (királis) peszticidek kromatográfiás

elválasztására. Ezek tárgyalására azonban itt nem térhetünk ki.

MÓDSZER

A peszticideknek ciklodextrinekkal képzett zárványkomplexeinek tanulmányozására, a stabil konformációk kiválasztására, a szterikus energiák számítására kiválóan alkalmas a számítógépes modellezés, illetve a molekula-dinamikai számítások. Ezekhez a Chem3D (© CambridgeSoft) szoftvert használtuk.

A molekula-dinamika egy molekula-dinamikai pálya kiszámítására alkalmas molekulák vagy fragmensek esetében. Segítségével felmérhető egy molekula számára elérhető konformációs tér és ábrázolhatók egy molekula mozgását szemléltető képkocka-szekvenciák.

Egy molekula-dinamikai számítás egy sor, egymást fix időintervallumban (2.0 fs körül, femtoszekundum, $1,0 \cdot 10^{-15}$ szekundum) követő lépésből áll. A mozgás egyenletének integrálására használt Beeman algoritmus az új állapotok és sebességek kiszámítására használható minden egyes atomra, minden lépésben.

Mindenik (i) atom a következő képlettel leírható mozgást végez:

$$x_i = x_i + v_i \cdot \Delta t + \left(5a_i - a_{i\text{régi}}\right) \cdot \frac{(\Delta t)^2}{8}$$

Hasonlóképpen, mindenik atom elmozdul y és z irányokban is, ahol x_i , y_i , és z_i az i atom derékszögű koordinátái, v_i a sebessége, a_i a gyorsulása, $a_{i\text{régi}}$ az

előző lépés gyorsulása, Δt pedig az aktuális és az előző lépés között eltelt idő. Ezek után kiszámítható a helyzeti energia és a helyzeti energia deriváltja (g) figyelembe véve az új koordinátákat.

Új gyorsulásokat és sebességeket számítunk minden lépésben a következő képleteknek megfelelően (m_i az atom tömege):

$$a_{i\text{nagyonrégi}} = a_{i\text{régi}}$$

$$a_{i\text{régi}} = a_i$$

$$a_i = -\frac{g_i}{m_i}$$

$$v_i = v_i + \left(3a_i + 6a_{i\text{régi}} - a_{i\text{nagyonrégi}}\right) \cdot \frac{\Delta t}{8}$$

I. táblázat. A vizsgált peszticidok

Gazdamolekula	Vendégmolekula	Vendégmolekula képlete
β -ciklodextrin	2,4-D (2) Herbicid	
β -ciklodextrin	DDT (9) Insztikid	
β -ciklodextrin	Atrazin (6) Herbicid	
β -ciklodextrin	Diazinon (10) Akarid, insztikid	
β -ciklodextrin	Dichlorvos (11) Akarid, insztikid	
β -ciklodextrin	Dieldrin (12) Insztikid	

Gazdamolekula	Vendégmolekula	Vendégmolekula képlete
β -ciklodextrin	γ -HCH (13) Inszezticid, rodenticid	
β -ciklodextrin	Fenthion (14) Inszezticid, avicid	
β -ciklodextrin	Parathion (15) Inszezticid, akaricid	
β -ciklodextrin	Permethrin (16) Inszezticid, akaricid	
β -ciklodextrin	Diphacinone (17) Rodenticid	
γ -ciklodextrin	Diphacinone (17)	
β -ciklodextrin	Rotenone (18) Inszezticid	
γ -ciklodextrin	Rotenone (18)	
β -ciklodextrin	Carbaryl (19) Inszezticid, akaricid, növekedés-szabályozó	

II. táblázat. Peszticidek β -ciklodextrinnel képzett zárványkomplexeinek sztérikus energiái

Ssz.	Vendég	E_v (kcal/mól)	E_k (kcal/mól)	$E_{cd} + E_v$ (kcal/mól)	Ds (%)
1.	2,4-D (2)	7,512	77,847	115,707	32,72
2.	DDT (9)	8,015	73,177	116,21	37,03
3.	Atrazin (6)	6,274	93,147	114,469	18,63
4.	Diazinon (10)	8,159	76,972	116,354	33,85
5.	Dichlorvos (11)	1,747	83,643	109,942	23,92
6.	Dieldrin (12)	262,598	334,165	370,793	9,88
7.	HCH (13)	39,384	114,586	147,579	22,36
8.	Fenthion (14)	-0,6672	74,494	107,5278	30,72
9.	Parathion (15)	8,797	85,420	116,992	26,99
10.	Permethrin (16)	125,337	201,624	233,532	13,66
11.	Diphacinone (17)	12,414	92,514	120,609	23,29
12.	Rotenone (18)	31,569	116,964	139,764	16,31
13.	Carbaryl (19)	-2,0402	70,390	106,1548	33,69

III. táblázat. Peszticidek γ -ciklodextrinnel képzett zárványkomplexeinek sztérikus energiái

Ssz.	Vendég	E_v (kcal/mól)	E_k (kcal/mól)	$E_{cd} + E_v$ (kcal/mól)	Ds (%)
1.	Diphacinone (17)	12,414	98,235	137,109	28,35
2.	Rotenone (18)	31,569	118,5908	156,264	24,11

A módszer tehát bonyolult, de a modern számítógépek segítségével viszonylag könnyen modellezhetők nagyobb molekulák is.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELESÜK

Kiszámoltuk azoknak a peszticideknek ciklodextrinnel képzett komplexei sztérikus energiáit, amelyeket egy korábbi felmérésünk során² erdélyi talajokban és vizekben nagyobb mennyiségben kimutattunk, illetve néhány gyakran használt inszekticid és rodenticid paramétereit.

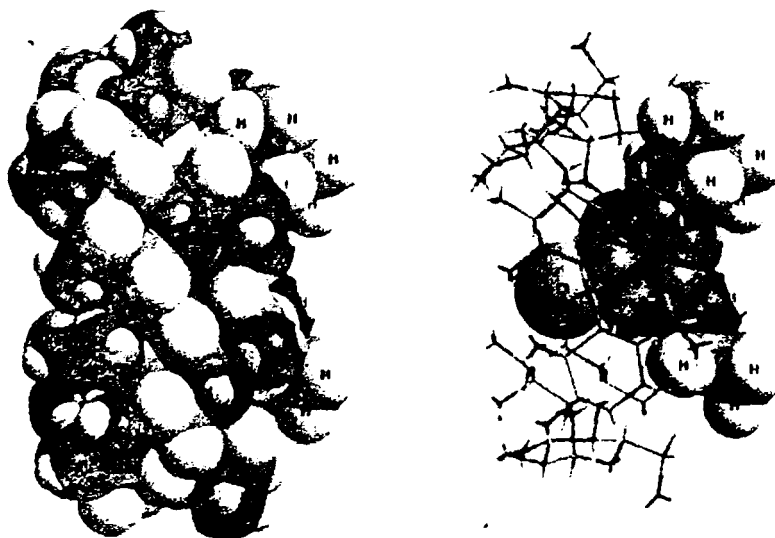
A sztérikus energia összetevői a következők: Stretch (nyújtás), Bend (hajlítás), Stretch-Bend

(kombinált nyújtás és hajlítás), Torsion (csavarás), Non-1,4 VDW (nem 1,4-Van der Waals) és 1,4 VDW.

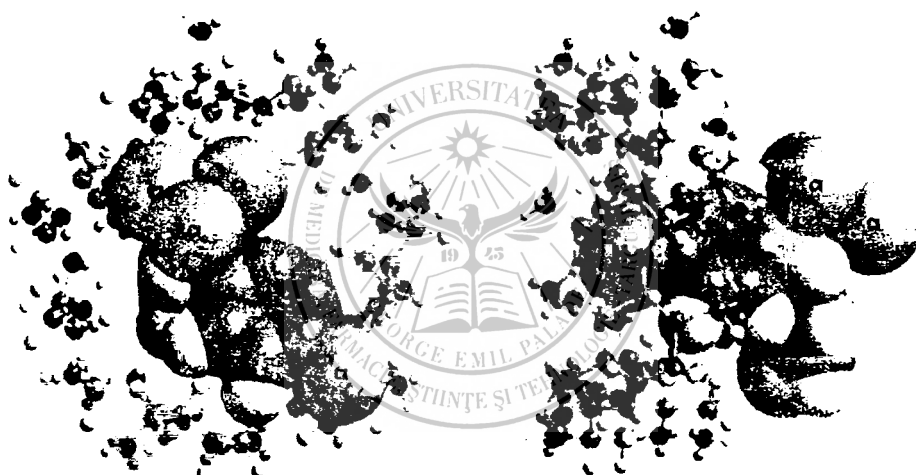
Kiszámoltuk és ábrázoltuk (vákuumban) a molekulamodelleket a következő zárványkomplexekre.

Az 1. ábrán a 2,4-D (2) és a Dichlorvos (11) β -ciklodextrinnel képzett komplexe látható. A ciklodextrin molekuláját pálcika-gömb modellel, a vendég-molekulát pedig kalottamoddellel ábrázoltuk, így az inklúzió jobban megfigyelhető. A 2. ábrán az Atrazin (6) látható kétféle ábrázolásban: mindkét molekula kalotta-, illetve a peszticid-molekula kalotta- a ciklodextrin-molekula pedig pálcikamoddellel.

1. ábra. A 2,4-D (2) és a Dichlorvos (11) molekulái a β -ciklodextrin üregében



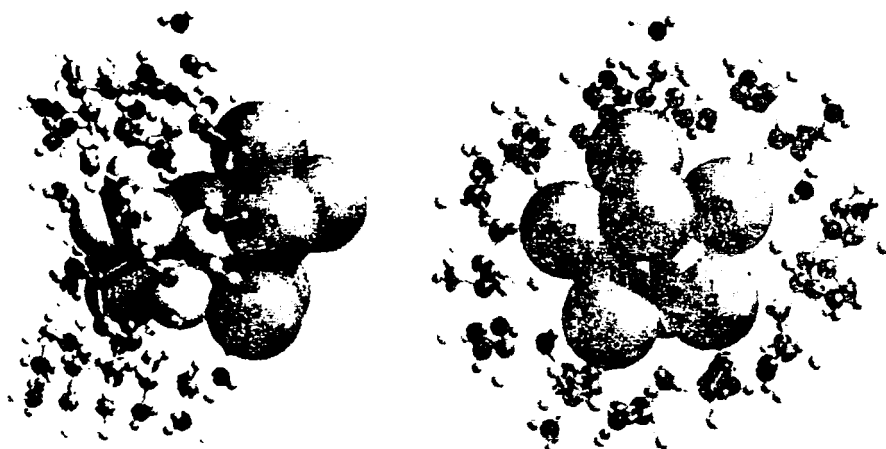
2. ábra. Az Atrazin (6) zárványkomplexe β -ciklodextrinnel



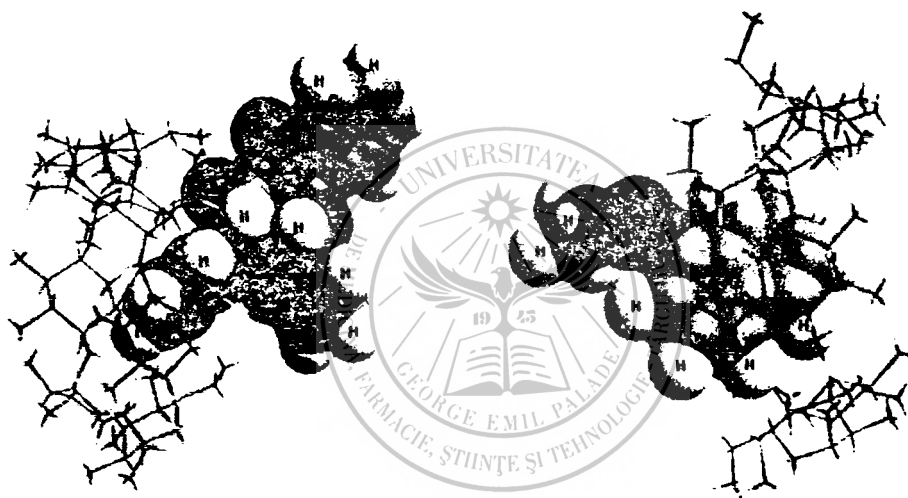
3. ábra. A DDT (9) inklúziója „szemből” és „oldalnézetben”



4. ábra. A Diazinon inszekticid (10) β -ciklodextrinben (kalotta-modell és metszete)



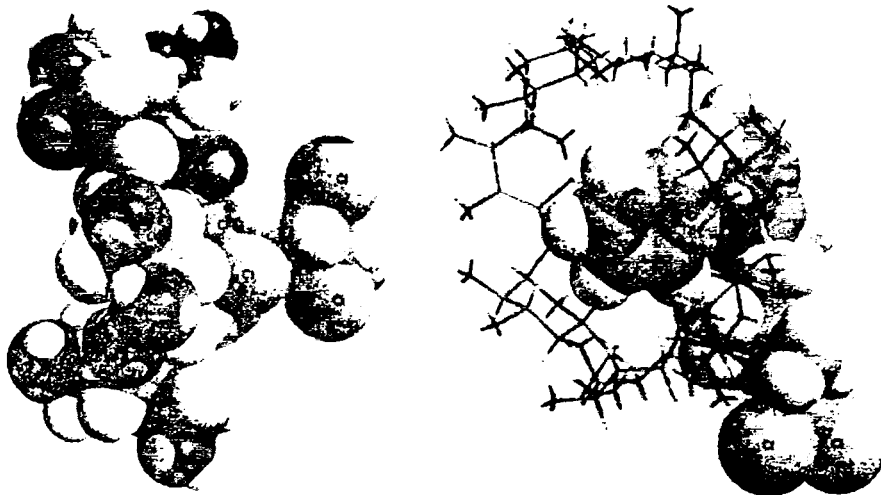
5. ábra. A Dieldrin (12) részleges beágyazódása a β -ciklodextrin üregébe



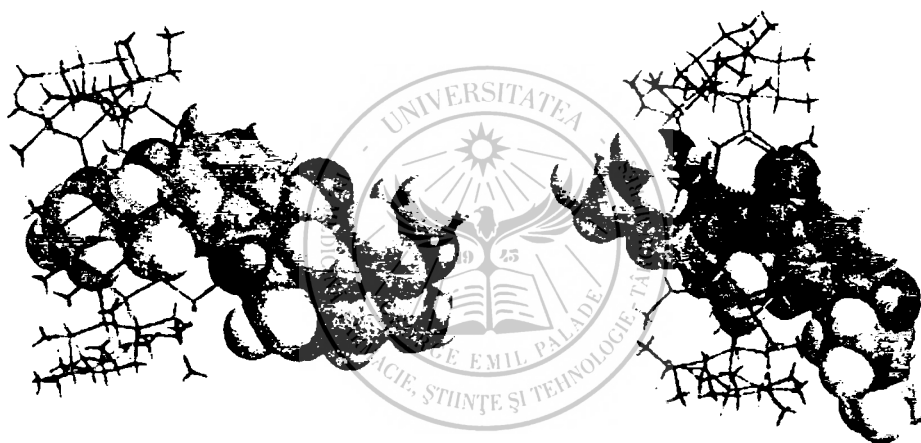
6. ábra. Diphacinone (17) roenticid és a Carbaryl (19) inszekticidek β -ciklodextrinben



7. ábra. Fenthion (14) és Parathion (15) rovarölők β -ciklodextrinnel képzett komplexei



8. ábra. A γ -HCH (13) és a Permethrin (16) részleges inklúziója β -ciklodextrinbe



9. ábra. Rotenone (18) részleges inklúziója β -, és teljes inklúziója γ -ciklodextrinbe

A 3. ábrán a DDT (9) molekula inklúziója látható két különböző szögben. A molekula egyik benzolgyűrűje becsúszik az üregbe, a másik „kint” marad, és a ciklodextrin pereméhez simul.

A 4. ábrán a Diazinon (10) kalottamodell-komplexét tüntettük fel, és metszetet készítettünk a komplex egy átmérője mentén. Látható, hogy az inklúzió itt sem teljes, a nagy térfogatú S- és P-atomok nem férnek be az üreg belsejébe.

Az 5. ábrán látható Dieldrin (12) hat klóratomja ugyancsak szterikusan gátolt az inklúzióhoz, de a molekula másik része beszorul.

A 6. ábrán a Diphacynone (17) és a Carbaryl (19) molekuláit kalotta-, a gazda-molekulát pálcika-modellel ábrázoltuk. Látható, hogy az inklúzió itt sem teljes, csak a vendégmolekulák egyik része csúszik az üregbe, a kintmaradó rész pedig a lehetőségek függvényében a ciklodextrin-molekula peremével képez fizikai kötéseket. A 7. ábrán a Fenthion (14) és Parathion (15) komplexeit ábrázoltuk kalottamodell

segítségével. Lp-vel a magányos, részt nem vevő elektronpárokat jelöltük („Lonely pair”).

A 8. ábra a γ -HCH (13) és Permethrin (16) molekuláit, a 9. ábra pedig a Rotenone (18) β -, illetve γ -ciklodextrinnel alkotott zárványkomplexét szemlélteti. Míg a β -ciklodextrin üregébe a Rotenone molekulája csak részben csúszik be, a γ -ciklodextrin üregének átmérője lehetővé teszi a teljes inklúziót, sőt a molekula kicsúszását is az üregből.

Jelöljük a továbbiakban D_s -el a komplex szterikus energiájának (E_k) százalékos csökkenését a gazda molekula (E_{CD}) és a vendégmolekula energiájának (E_v) összegéhez képest:

$$D_s = 100 - \frac{E_k}{E_{CD} + E_v} \cdot 100$$

$E_{CD} = 108,195$ kcal/mól β -ciklodextrinre és $124,695$ kcal/mól γ -ciklodextrinre.

Minél nagyobb a csökkenés (D_s), annál stabilabb a komplex. A fenti táblázatból kitűnik, hogy a DDT a

2,4-D és Diazinon viszonylag stabil komplexeket képez a β -ciklodextrinnel. Ezek a peszticidek tehát könnyen eltávolíthatók a talajokból, állóvizekből és ugyanakkor a komplex mint kiszereelési forma is számításba jöhet azoknál a peszticideknél, amelyeket még nem vontak ki forgalomból.

KÖVETKEZTETÉSEK

A tanulmányozott peszticid-ciklodextrin zárvány/ komplexek mindenike létrejön, de az inklúzió többnyire csak részleges. Gamma-ciklodextrinnel a zárványképzés sokkal jobb, de a γ -ciklodextrin drágább. Mivel a molekulamodelleket és az inklúzió dinamikáját vákuumban vizsgáltuk, további számításokra van szükség a folyamatok oldatban való leírásához.

Rágcsálók és rovarok esetében a cukormolekulákból felépülő ciklodextrin jobb íze, a kontakt peszticid szagának tompulása, a gyorsabb felszívódás és nagyobb vízzoldékonyság jobb hatást eredményez. Így sokkal kisebb koncentrációkban alkalmazhatók a mérgező hatóanyagok, kisebb mértékű környezetszennyezéssel számolva.

IRODALOM

1. BARBATO F, LA ROTONDA MI, MIRO A et al - *Inclusion complexation of carbaryl and beta-cyclodextrin in solution and in the solid state*, J Incl Phenom Macrocycl Chem, 2000, 38:423-433.
2. FERENCZ L, JELINEK I, PASZTOR J - *Egyes peszticidek környezeti hatásának vizsgálata Maros megyében*, Rev Med Farm, 2005, 51:241-246.
3. HOSANGADI B, ASGAONKAR A - *Inclusion of acaricides by complexation with beta-cyclodextrin*, J Incl Phenom Mol Recogn Chem, 1995, 23:35-39.
4. HROMADOVA M, POSPISIL L, FANELLI N et al - *Models of pesticides inside cavities of molecular dimensions. A role of the guest inclusion in the dechlorination process*, Langmuir, 2005, 21:1923-1930.
5. MANUNZA B, DEIANA S, PINTORE M - *A molecular modelling study of the interaction between beta-cyclodextrin and the organophosphorothioate pesticide parathion*, Glycoconjugate J, 1998, 15:293-296.
6. MORILLO E, PEREZ-MARTINEZ JI, GINES JM - *Leaching of 2,4-D from a soil in the presence of beta-cyclodextrin: laboratory columns experiments*, Chemosphere, 2001, 44:1065-1069.
7. SAWUNYAMA P, BAILEY GW - *Modeling the interaction of agrochemicals with environmental surfaces: pesticides on rutile and organo-rutile surfaces*, Theochem-J Mol Struct, 2001, 541:119-129.
8. SZEJTLI J - *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Könyvkiadó, Budapest, 1982.
9. SZENTE L, SZEJTLI J - *A ciklodextrinek alkalmazása az élelmiszeriparban*, Magyar Kém L, 1990, 45:118-122.
10. TÖKÉS B, FERENCZ L - *Zárványkomplexek tanulmányozása termoanalitikai úton*, Az EME Műz Füv, 1999, 8:5-10.
11. TÖKÉS B, FERENCZ L - *Zárványkomplexek. 1. A kémiai szerkezet és polarográfiai paraméterek összefüggései egyes ciklodextrin-zárványkomplexek esetében*, Az EME Műz Füv, 1998, 4:41-48.
12. VILLAVARDE J, MAQUEDA C, MORILLO E - *Improvement of the desorption of the herbicide norflurazon from soils via complexation with beta-cyclodextrin*, J Agric Food Chem, 2005, 53:5366-5372.

Observații privind strategia terapeutică la bolnavi cu arteriopatie cronică în stadiile III și IV

EF Fülöp¹, Emőke Fülöp²

În Clinica Medicală II, în ultimii 5 ani au fost internați 573 pacienți cu diagnosticul de arteriopatie obliterantă cronică ale membrului inferior. Ca și etiologie, cauza cea mai frecventă de arteriopatie obliterantă a fost ateroscleroza, urmată de diabetul zaharat și trombangită. Tratamentul urmat de acești pacienți a fost hemoreologic asociat sau nu cu tratament chirurgical. Având în vedere impactul psihic, fizic și social al tratamentului radical la unii bolnavi, în acest studiu, a fost evaluată frecvența cu care este propus un astfel de tratament.

Cuvinte cheie: arteriografia, obstrucție arterială periferică, membru inferior.

We studied 573 patients known with peripheral arterial obliterative diseases (PAOD) of the lower limb. All of them were patients of the 2nd Internal Medicine Department. As most frequent diagnosis we find atherosclerosis, followed by diabetes, and trombangitis obliterans. Our patients were treated with hemoreological medication, associated or not with surgical intervention. In regard to the psychical, physical and social impact of radical (surgical) treatment in some of our cases, this study evaluates the frequency of recommendation for the surgical intervention.

Key words: arteriography, pripheric arterial obstruction, lower limb

Arteriopatiile obliterante ale membrului inferior au o prevalență semnificativă la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 55-75 ani, constituind cea mai frecventă și totodată cea mai dezarmantă dintre afecțiunile vasculare periferice.^{4, 6, 8, 13}

Dacă luăm în considerare importanța integrității morfologice și funcționale a membrului inferior, se poate înțelege impactul major asupra calității vieții a bolnavilor suferinzi de această boală.

MATERIAL ȘI METODĂ

În Clinica Medicală II au fost internați în ultimii 5 ani (2001-2005 inclusiv) 573 de bolnavi cu diagnosticul de arteriopatie cronică obliterantă a membrului inferior.

La aceștia s-a folosit, ca metodă de explorare, arteriografia membrului afectat prin metoda Seldinger, principala metodă folosită pentru evidențierea variantelor vasculare existente. Această tehnică permite introducerea pe cale transcutanată a unui cateter într-o arteră (mai obișnuit abordată fiind artera femorală în triunghiul Scarpa). Este utilă cooperarea permanentă cu

bolnavul, orice durere în timpul cateterismului vascular fiind anormală, în triunghiul Scarpa, se reperează artera femorală și după anestezie locală cu xilină 1% și realizarea unei mici butoniere în piele, se puncționează artera la 3 cm sub linia care unește spina iliacă anterioară cu pubele. Puncția arterei este transfixiantă, astfel că, la retragerea trocarului fără mandren, prezența lui în arteră este semnalată de jetul de sânge arterial pulsatil, în acest moment, cu multă grijă, se introduce în locul mandrenului cateterul în arteră. Trocarul este retras, exercitându-se o compresie la locul puncției, iar cateterul este pus în legătură cu seringă de injecție. Pentru arteriografia membrului inferior este necesară o cantitate totală de 50 ml de substanță de contrast (Ultravist sau Omnipac), cu o viteză de 30 ml/s și o presiune de 5 atm. Centrarea fasciculului de raze x se face în raport cu segmentul interesat, iar ritmul de radiografiere este de 2-3 clișee/s, pe o perioadă mai lungă în scopul obținerii atât a angiogramei cât și a întoarcerii venoase a substanței de contrast.

La sfârșitul examenului, după retragerea cateterului, se comprimă artera pentru realizarea hemostazei. Bolnavul respectă un repaus absolut la pat pentru următoarele 24 h. Unii angiografiști obișnuiesc să lase un pansament compresiv timp de 6-12 ore, mobilizând bolnavul după 4-5 ore. Toate manevrele se execută în condiții de maximă aseptie și după verificarea atentă a compatibilității a materialului angiografic.

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa pentru corespondență: Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență, str. Gh. Marinescu nr. 50, Târgu-Mureș

REZULTATE

Cu toate că toți pacienții au beneficiat de tratament hemoreologic corect efectuat, evoluția unora a fost nefavorabilă, o parte din ei necesitând și tratament chirurgical. Astfel din cei 573 de pacienți, 301 au urmat tratament exclusiv medicamentos, iar 272 de au avut și indicație de tratament chirurgical (Tabelul I).

Ca și etiologie, ateroscleroza a fost cauza majoră a obliterării arteriale urmat de diabetul zaharat și trombangită (Tabelul II).

Acceptul unei intervenții chirurgicale este luat de obicei după o perioadă lungă de etape de tratament hemoreologic respectiv de suferință fizică și psihică. Pentru a evalua impactul socio-profesional pe care o are intervenția chirurgicală asupra unui bolnav cu arteriopatie cronică obliterantă, la analiza materialului nostru am remarcat o serie de aspecte.

Modalitatea prin care s-a planificat modalitatea de intervenție chirurgicală, a fost stabilită pe baza arteriografiei membrului inferior afectat.

În cele ce urmează vom aborda mai în detaliu datele referitoare la acei bolnavi la care amputația era inevitabilă ca și impactul acestei intervenții asupra lor.

La analiza materialului am constatat faptul că, amputația membrului de la diferite nivele reprezintă o indicație frecventă ca metodă de tratament al acestor bolnavi. Astfel aproximativ 60% din bolnavi cu indicație de tratament chirurgical beneficiază de acest tip de intervenție, fie după repetate cure medicamentoase, fie după o reținere față de o intervenție chirurgicală.

Amputația membrului inferior pentru necroză de cauză arterială este în general practică la persoane în

vârstă, care suferă de fapt de o afecțiune vasculară generalizată (ateromatoasă), sau în cazul unei ischemii acute neglijate din diferite motive.

Pe baza arteriografiei, care a pus în evidență localizarea și întinderea exactă a obstrucției, starea circulației colaterale și reumplerea distală a vaselor principale, s-a stabilit nivelul de amputație:

- 60% amputația falangelor cu dezarticulare
- 17% amputația labei piciorului
- 11,5% amputație în treimea inferioară a gambei
- 11,5% amputație înaltă.

Din cei 160 de pacienți la care s-a stabilit necesitatea amputației, 25 de bolnavi reprezentând 15,6% au refuzat acest tratament motivele fiind foarte diverse, dar toate legate de starea fizică, starea psihică și condițiile de reintegrare socio-profesională a bolnavului.

Refuzul a survenit mai ales la cei la care s-a propus amputația falangelor cu dezarticulare, cei mai mulți având deja în antecedente o astfel de intervenție, sau o amputație înaltă la piciorul contralateral. O parte din bolnavi se opun amputației înalte, atunci când acesta este prima și singura rezolvare a bolii și a suferinței. Condițiile necesare unei reeducări optime reprezintă un aspect delicat, posibilitatea de a-și relua mersul pentru un amputat, depinde în primul rând de starea sa fizică. De cele mai multe ori se încearcă amputațiile parțiale, așa zise economice, care presupun prezervarea călcâiului sau a genunchiului. Aceste amputații, au însă o serie de dezavantaje: perioada de vindecare completă a plăgii este mult mai lungă, apariția mult mai frecventă a necrozei de bont care presupune fie curățirea plăgii fie reamputația. Totuși, cu toate aceste riscuri, avantajele funcționale ale amputațiilor parțiale obligă medicul curant să le recomande în toate situațiile în care pacientul dispune de minimum de condiții favorabile.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Deși toți bolnavii cu arteriopatie cronică obstructivă beneficiază de tratament hemoreologic și vasodilatator, totuși la unii tratamentul chirurgical este inevitabil.^{3,7,11,12,16} Tipul de intervenție chirurgicală depinde de stadiul bolii, prezența unei rețele de vase colaterale bine dezvoltate și a reumplerii distale, dar nu în ultimul rând de localizarea și extinderea obstrucției.^{10,19} Astfel se pune în discuție simpatectomia, angioplastia cu introducere de stent, by-pass respectiv tipul de tratament cel mai dezarmant, amputația de la diferite nivele a membrului inferior afectat (Tabelul III).^{1,2,9,17} Bolnavii cu arteriopatie cronică obliterantă cărora li s-a practicat amputația membrului inferior, ridică probleme importante în ceea ce privește readaptarea funcțională și reintegrarea socio-profesională.

Conștientizarea pacientului de necesitatea unei intervenții chirurgicale care poate presupune inclusiv amputația rămâne o problemă foarte delicată. Trebuie să se acorde o atenție foarte mare evaluării stării fizice și psihice a unui bolnav activ profesional, având în vedere implicațiile sociale și problemele de reintegrare profesională pe care o presupune un astfel de tratament.

Tabelul I. Indicația de tratament

Tip de tratament	Tratament hemoreologic	Tratament hemoreologic și chirurgical
Nr. pacienți	301	272
	52, 5%	47,5%

Tabelul II. Etiologia arteriopatiei obliterante

Etiologie	
Ateroscleroza	61%
Diabet zaharat	30%
Trombangită	9%

Tabelul III. Tipul de intervenție chirurgicală

Tip intervenție chirurgicală	
Amputație	160
By-pass	90
Simpatectomie	18

Este deosebit de important modul de abordare de către medicul curant și a chirurgului a pacienților la care se recomandă o intervenție chirurgicală mai ales dacă este vorba de amputație, la fel de importantă fiind și abordarea situației ulterioare amputației, de către pacient.^{13, 20}

Conștientizarea de către pacient a gravității bolii, respectarea cu strictețe a tratamentului medicamentos, eliminarea factorilor etiologici și agravanți ai bolii respectiv evaluarea periodică ar reduce considerabil, după părerea noastră cazurile care ar necesita o intervenție chirurgicală mutilantă.

Incidența relativ crescută a bolnavilor cu amputație paleativă se datorează mai multor factori. Cei mai mulți bolnavi se prezintă la medic în stadii avansate ale bolii, stadiul III și IV, atunci când tratamentul hemoreologic este depășit. În aceste faze ale bolii survine și oboseala psihică, pentru că acești pacienți au trecut printr-o perioadă lungă de suferință care va culmina de cele mai multe ori cu șocul mutilării. O altă problemă o reprezintă faptul că majoritatea bolnavilor sunt vârstnici, pensionari, la care boala s-a agravat fie datorită neglijării tratamentului hemoreologic anterior stabilit, fie datorită unor probleme socio-economice.

O altă cauză o reprezintă refuzul unui tratament chirurgical în faze mai puțin avansate ale bolii, cauză motivată mai ales la bolnavii activi profesional. Deși dizabilitatea temporară se extinde pe o perioadă relativ scurtă de timp (3 până la 9 luni), complicațiile post-intervenționale, pot pune în discuție eventuala evaluare a capacității de muncă a individului sau pierderea locului de muncă.^{5, 14}

O categorie aparte o reprezintă acei pacienți care au amputație de coapsă și la care din cauza extinderii bolii și la piciorul contralateral este necesară o amputație și la acest nivel. Majoritatea acestor bolnavi refuză un astfel de tratament, iar la cei care acceptă este foarte importantă rezolvarea problemei în ceea ce privește realizarea unui grad cât mai mare de independență, cel puțin pentru necesitățile fiziologice zilnice.

Evitarea sau cel puțin ușurarea acestor situații, ca un rafinament al sistemului de reabilitare profilactică a examinării medicale, presupune un screening timpuriu, în masă, a tuturor persoanelor predispușe la orice leziune vasculară dar și un tratament medicamentos și/sau chirurgical precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. ARBUZOV IV, ZEMLIANKIN AA, SPIRIN IUS ET AL - *Application of minimally invasive lumbar sympathectomy in the treatment of patients with obliterating diseases of the lower extremity vessels*, Klin Khir, 2006, 1:44-46.
2. Benedek I - *Interventional treatment with autoexpandable stents in iliofemoral arterial diseases*, Rom J Intern Med, 2005, 43:233-253.
3. BRASSAI Z, KOVALSZKY P, BENEDEK G et al - *Hypervolemic treatment in the obliterative arteriopathies of the extremities*, in: XIII-th World Congress International Union of Angiology, Rochester, USA 1983, Abstract, 155.
4. CHANG BJ - *Textbook of Angiology*, Springer-Verlag, 2000, 1520-1540
5. CHERNENKO VF, GONCHARENKO AG, SHUVALOV AIU. ET AL - *The loss of work fitness and the course of invalidism in patients with limb vessel lesions*, Angiol Sosud Khir, 2005, 11:21-27
6. CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNER E et al - *The prevalence of peripheral arterial disease in the general population*, Circulation, 1985, 71:510-515.
7. DELIS KT, LABROPOULOS N, NICOLAIDES AN - *Effect of intermittent pneumatic foot compression on popliteal artery haemodynamics*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19:270-277.
8. DUTHOIS S - *Clinical aspects of arteriosclerosis obliterans in the lower limbs*, Soins, 2005, 696:38-39.
9. FUKUI S - *The surgical treatment of obliterating artery disease of the lower limbs today*, Presse Med, 2004, 33:1096-1098.
10. GUCH AA, SUKHAREV II, SEGBOSIAN KV et al - *Collateral blood circulation in the occlusion of femoro-popliteal segment of the lower extremity arteries*, Clin Chir, 1999, 5:17-18.
11. KOSHKIN VM, STOIKO IUM - *Conservative treatment of lower limb chronic obliterative atherosclerosis: strategy and tactics*, Angiol Sosud Khir, 2005, 11:132-135.
12. LANDI A - *Secondary prevention and conservative therapy of obliterative arteriosclerosis*, Orv Hetil, 2004, 145:1035-1043.
13. LANDI A, KELLER L, KISS K ET AL - *Relation of angiographic changes to clinical data and risk factors in patients with arteriosclerosis obliterans*, Orv Hetil. 1993, 134:2579-2584.
14. LOSEV RZ, BUROV IA, MOSKALENKO AN et al - *Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower limbs, atherosclerotic etiology*, Vest Chir I Grek, 1999, 158:45-55.
15. MIYAJIMA S, SHIRAI A, YAMAMOTO S ET AL - *Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients*, Diabetes Res Clin Pract, 2006, 71:272-279.
16. MOTOMURA H, OHASHI N, HARADA T ET AL - *Aggressive conservative therapy for refractory ulcer with diabetes and/or arteriosclerosis*, J Dermatol, 2006, 33:353-359.
17. OZBEK C, KESTELLI M, EMRECAN B ET AL - *A novel approach: ascending venous arterialization for atherosclerosis obliterans*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 29:47-51.
18. SALIOU C, LAURIAN C - *Which indications and techniques for lower limb arteriopathy obliterans and proximal aorto-iliac lesions?*, Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2001, 50:101-111.
19. TOMIC S, KRAJCINOVIC O, LESIC A, BUMBASIREVIC V ET AL - *The treatment of "critical ischemia" of the limbs in endarteritis obliterans by thickening of the tibial bone*, Acta Chir Iugosl, 2005, 52:61-65.
20. WEITZ JI, BYRNE J, CLAGETT PG et al - *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review*, Circulation, 1996, 94:3026-3049.

Evoluția pe termen lung a pacienților cu ablația nodului atrioventricular pentru tratamentul tahiaritmiilor atriale

D. Dobreanu, S. Micu, Kincso Matyas, Oana Toma

La pacienții cu tahiaritmii atriale simptomatice refractare la tratamentul medicamentos ablația de radiofrecvență (RF) a nodului atrioventricular (NAV) urmată de implantarea unui pacemaker permanent reprezintă o alternativă de abordare terapeutică. Obiectivul acestui studiu este acela de-a urmări eficacitatea acestei proceduri în controlul simptomatologiei pacienților tratați în acest mod în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș.

Lotul urmărit a constat în 19 de pacienți la care în perioada 01.01.2001-31.07.2005 s-a practicat ablația de RF a NAV urmată de implantare de stimulator cardiac permanent pentru controlul frecvenței ventriculare în tahiaritmiile atriale simptomatice (14 cazuri fibrilație atrială, 5 cazuri tahicardie atrială/flutter atrial nonistmic). Succesul procedural imediat constând în obținerea blocului atrio-ventricular total a fost obținut la 18 pacienți. Cei mai importanți predictori ai succesului intraprocedural au fost reprezentați de prezența unei electrograme hisiene bine vizibile înregistrată pe cateterul de ablație și apariția unui ritm joncțional accelerat în timpul aplicației de RF. Stimulatorul cardiac a fost implantat pe parcursul aceleiași proceduri sau el exista implantat anterior ablației; la 11 pacienți a fost folosit un stimulator cardiac unicameral VVIR în timp la 7 pacienți cu FA paroxistică s-a implantat un aparat DDDR. Toți pacienții implantați au fost urmăriti periodic, evoluția lor în general excelentă, cu eliminarea simptomelor legate de percepția palpitațiilor și a calității vieții. La 10 pacienți postablație a persistat un ritm de înlocuire joncțional cu o frecvență >30/min, restul de 8 pacienți devenind pacemaker-dependenți. La 3 pacienți s-a constatat o reluare tardivă (la peste o lună) a conducerii atrioventriculare, rezolvată prin o nouă procedură de ablație. În lotul studiat s-a înregistrat un deces, la un an postprocedural, prin insuficiență cardiacă ireductibilă.

În concluzie, ablația de RF a AVN cu implantarea de pacemaker permanent este o procedură accesibilă și sigură, care ameliorează calitatea vieții la pacienții cu tahiaritmii atriale paroxistice sau permanente, utilizarea ei în practica clinică trebuind să fie extinsă.

Cuvinte cheie: fibrilație atrială, ablație de radiofrecvență

In patients with symptomatic atrial tachyarrhythmias who are refractory to medical treatment, radiofrequency ablation (RF) of the atrioventricular node (AVN) followed by the implantation of a permanent pacemaker represents an alternative therapeutic method. The goal of this study is to observe the efficacy of this procedure in controlling the symptoms of patients treated by this way, from the Institute of Cardiovascular Diseases and Transplantation in Targu Mures.

The study population consisted in 19 patients who were ablated with radiofrequency current followed by implantation of a permanent cardiac stimulator for the control of ventricular rate, in atrial symptomatic tachycardias (14 patients with atrial fibrillation, 5 patients with atrial tachycardia /nonisthmic atrial flutter), during the 01.01.2001-31.07.2005 period. The immediate procedural success consisting in total atrioventricular block was obtained in 18 patients. The most important predictors of intraprocedural success were the presence of well visible His electrogram registered by the ablation catheter and the appearance of accelerated junctional rhythm during the radiofrequency current application. The cardiac stimulator was implanted during the same procedure, or before ablation. In 11 patients there were used unicameral VVIR cardiac stimulators while in 7 patients with paroxysmal atrial fibrillation were implanted DDDR pacemakers. All patients with implantation were controlled periodically, their evolution being generally excellent, eliminating the symptoms correlating with the perception of palpitation and ameliorating their quality of life. In 10 patients a junctional substituting rhythm persisted at a rate of >30/min and the remaining 8 patients become depending on pacemaker. In 3 patients, after a month, the resume of the atrioventricular conductance was observed which was resolved by a new ablation procedure. One death caused by irreducible cardiac insufficiency has appeared after one year after the procedure.

In conclusion, the AVN ablation and implantation of a permanent pacemaker is an accessible and sure procedure which ameliorates the quality of life of patients with paroxysmal or permanent tachyarrhythmias and its use in clinical practice needs to be extended.

Key word: atrial fibrillation, RF ablation

Fibrilația atrială rămâne cea mai frecventă tulburare de ritm necesitând terapie iar incidența ei crește pe măsura îmbătrânirii populației. Terapia optimă a

fibrilației atriale continuă să fie subiect de investigații și discuții susținute. Publicarea în ultimii ani a mai multor studii, cel mai important fiind AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) care arată lipsa superiorității atitudinii de control a ritmului cardiac față de controlul frecvenței ventriculare prin prisma unor obiective clinice importante cum ar fi mortalitatea sau incidența evenimentelor tromboembolice.^{1,2} Ca urmare s-a produs

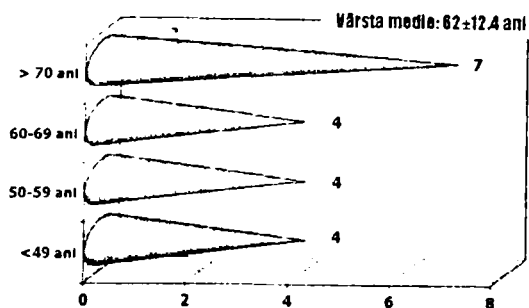


Figura 1. Distribuția pe grupe de vârstă a lotului de pacienți luat în studiu

o reabilitare a atitudinii de control a frecvenței ventriculare în fibrilația atrială, aceasta nefiind la ora actuală cu nimic inferioară din punctul de vedere al prognosticului vital pe termen lung aceleia de a menține ritmul sinusal.

Controlul farmacologic al frecvenței ventriculare prin administrarea de droguri care blochează conducerea la nivelul nodului atrioventricular este larg utilizat la ora actuală. El este însă insuficient la unii pacienți datorită ineficienței drogurilor, efectelor adverse legate de dozele mari administrate sau lipsei de complianță a pacienților la regimuri incluzând droguri multiple. În acest context, controlul nonfarmacologic al frecvenței ventriculare în fibrilația atrială prin ablația nodului atrio-ventricular urmată de implantare de stimulator cardiac permanent („Ablate and Pace”) s-a impus tot mai mult ca o metodă eficientă, atât ca și alternativă la cazurile în care drogurile se dovedesc ineficiente cât și ca atitudine terapeutică de primă intenție.

Întrucât începând din anul 2001 această tehnică a devenit accesibilă în cadrul Laboratorului de Electrofiziologie a Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș, am avut posibilitatea să urmăresc evoluția pe termen mediu a unui grup de

pacienți la care controlul frecvenței ventriculare în variate aritmii atriale permanente sau paroxistice a fost realizat prin ablația de radiofrecvență a nodului atrio-ventricular urmată de cardiostimulare permanentă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Structura studiului și populația urmărită

Studiul s-a desfășurat în Compartimentul de Electrofiziologie al Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș, un centru terțiar pentru evaluarea și tratamentul aritmiilor cardiace.

Indicațiile pentru ablația de radiofrecvență a nodului atrioventricular, reprezentând totodată și criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- fibrilație atrială sau altă aritmie atrială permanentă sau paroxistică care nu au putut fi tratate eficient prin tehnici farmacologice și/sau nonfarmacologice
- răspuns ventricular rapid simptomatic în timpul episodului aritmic, controlat insuficient cu variate medicamente antiaritmice, singure sau în asociație
- absența unor cauze secundare corectabile pentru aritmia atrială sau răspunsului ventricular rapid al acesteia (droguri, hipertiroidism, etc.)
- absența contraindicațiilor pentru cateterismul cardiac sau implantare de stimulator cardiac permanent
- complianța pacientului pentru procedură și urmărirea ulterioară pe termen lung
- obținerea consimțământului informat al pacientului

Pe baza acestor criterii, în perioada 01.01.2001-31.12.2004 au fost selectați un număr de 19 pacienți (8 bărbați și 11 femei) cu vârstă medie $62 \pm 12,4$ ani, limitele fiind cuprinse între 38 și 85 ani.

Caracteristicile clinice în ce privește distribuția pe grupe de vârstă, tipul de aritmie și funcția sistolică a ventriculului stâng a grupului de pacienți luat în studiu sunt prezentate în figurile 1,2 și 3.

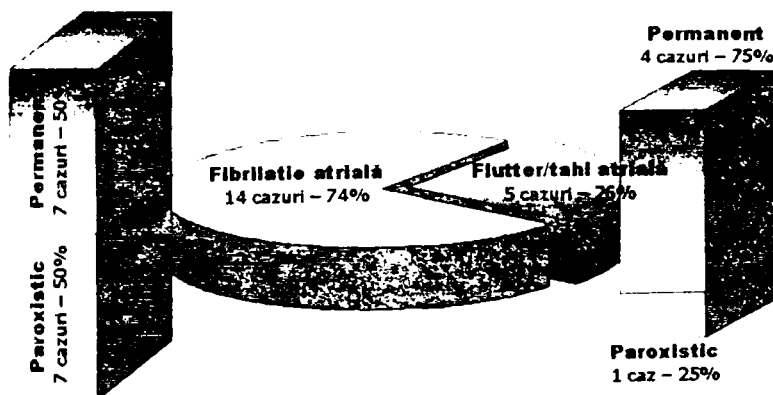


Figura 2. Caracteristici clinice ale aritmiei la grupul de pacienți luat în studiu

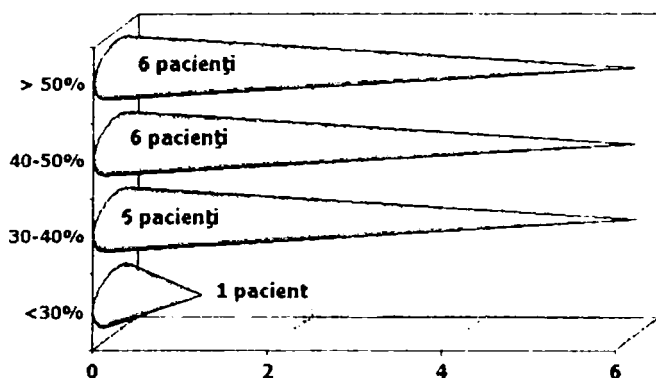


Figura 3. Distribuția pacienților din lotul luat în studiu din punctul de vedere al fracției de ejeție a ventriculului stâng.

Ablația de radiofrecvență a nodului atrioventricular

Procedura de ablație de radiofrecvență a nodului atrioventricular a fost realizată în Laboratorul de Electrofiziologie a Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș. În acest laborator terapia ablativă a aritmiilor cardiace este realizabilă de la începutul anului 2001, studiul de față reprezentând și o expresie a curbei de învățare pentru acest tip de proceduri.

Dotarea tehnică disponibilă pentru realizarea procedurilor electrofiziologice ablativă a fost reprezentată de sistemul de achiziție multicanal Bard EP 3.0 dedicat pentru proceduri de electrofiziologie și generatorul de curent de radiofrecvență Biotronik AbControl 2.0.

Tehnica propriu-zisă a ablației a fost descrisă anterior.³ Abordul s-a realizat pe calea venei femurale

drepte, în anestezie locală, folosind în mod uzual trei catetere (Figura 4):

- un cateter cvadripolar de tip Josephson a fost poziționat la nivelul apexului ventriculului drept pentru stimularea ventriculară

- un al doilea cateter de același tip a fost poziționat la nivelul inelului tricuspidian în regiunea nodului atrioventricular pentru înregistrarea electrogramei hisiene

- cateterul de ablație (*AlCath-Biotronik* sau *Celsius-CordisWebster*) cu vârf deflectabil, electrod de vârf de 4 mm și senzor de temperatură de tip termistor.

Poziționarea cateterului de ablație s-a făcut utilizând atât criterii radiologice cât și electrofiziologice. Din punct de vedere radiologic cateterul de ablație a fost poziționat în dreptul perechii de electrozi ai cateterului hisian care înregistrează cea mai amplă deflexiune hisiană, fiind apoi retras în spre

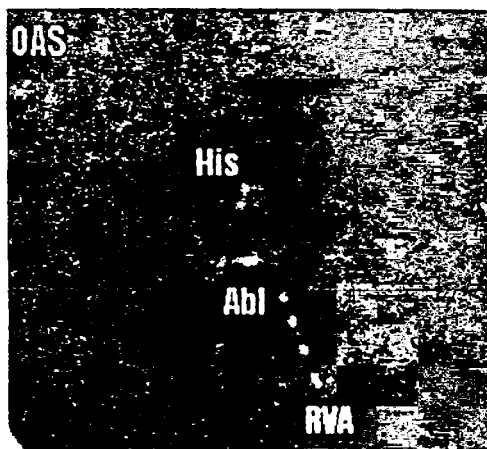
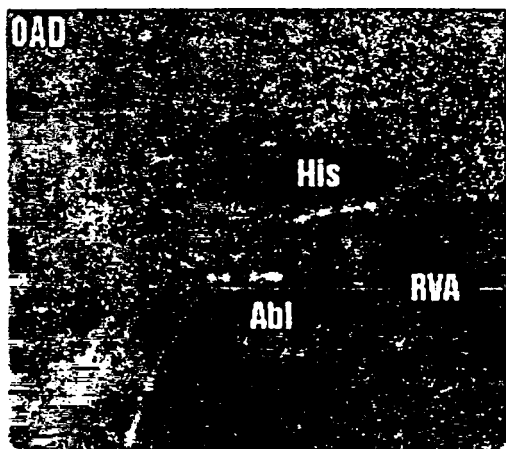


Figura 4. Poziționarea cateterele pentru realizarea ablației de RF a nodului atrio-ventricular prezentate în incidențele oblic-anterior drept (OAD) și oblic-anterior stâng (OAS). RVA reprezintă cateterul din apexul VD, His reprezintă cateterul hisian iar Abl cateterul de ablație. Linia punctată sugerează localizarea nodului atrioventricular și a porțiunii incipiente a fasciculului His (cazuistica dr. Dan Dobreanu).

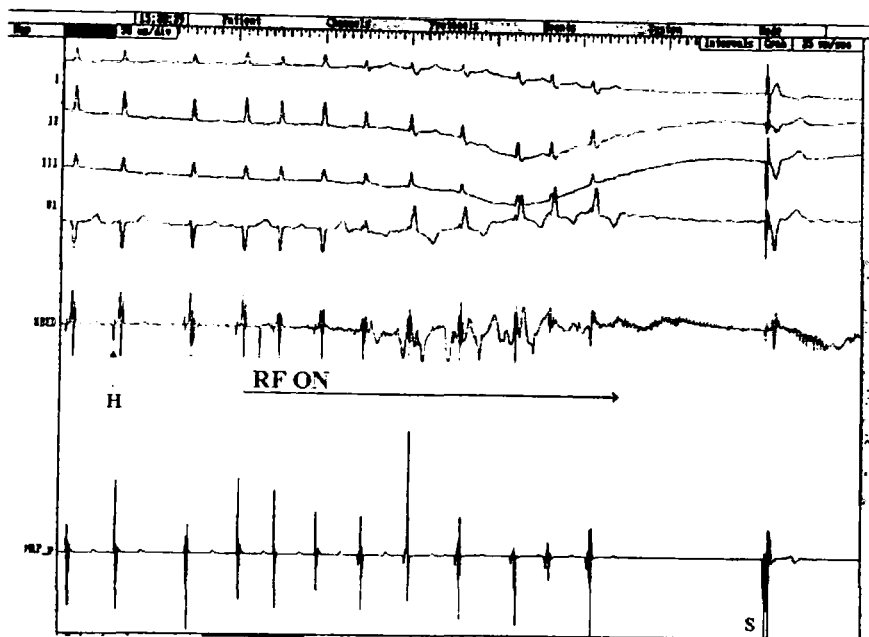


Figura 5. Poziționarea cateterului de ablație (HBED) pentru ablația de RF a nodului AV, cu evidențierea clară a deflexiunii hisiene (H). Inițierea tirului de RF (RF ON) este urmată de instalarea rapidă a blocului AV cu instalarea ritmului ventricular stimulat (S) (cazuistica dr. Dan Dobreanu).

posterior și ușor inferior, în direcția căii nodale lente. Obiectivul urmărit a fost acela ca aplicarea curentului de RF să lezeze porțiunea compactă a nodului atrioventricular, cu menținerea unui ritm de înlocuire cât mai proximal care să elimine pe cât posibil dependența totală de pace-maker. Din punct de vedere electrofiziologic s-a urmărit ca electrozii distali ai cateterului de ablație să înregistreze o electrogramă hisiană stabilă, precedată de un semnal atrial cât mai bine vizibil (Figura 5).

Aplicarea curentului de RF s-a făcut în mod unipolar, cu controlul energiei, a temperaturii de vârf și impedanței, generatorul de RF fiind setat pentru o energie maximală de 50W cu atingerea unei temperaturi maxime de 70°C. Durata unei aplicații de RF a fost limitată la cel mult 60 sec. În caz de eșec al aplicației cateterul a fost repositionat și tirul de RF repetat.

În situațiile când tirurile de RF repetate în regiunea menționată nu au dus la apariția blocului atrioventricular total, cateterul de ablație a fost poziționat superior de nodul atrioventricular, în zona de abord a căii nodale rapide.

Obiectivul final al ablației l-a constituit instalarea blocului atrioventricular total, de preferință cu un ritm de înlocuire cât mai activ, în acest moment inițiindu-se stimularea temporară ventriculară (Figura 5). Persistența acestuia a fost urmărită intraprocedural timp de 30 min, fiind testată în fiecare caz și după administrarea de Atropină și ocazional de Isoprenalină.

Implantul stimulatorului cardiac

Implantul stimulatorului cardiac s-a făcut în majoritatea cazurilor în cadrul aceiași proceduri cu

ablația de RF, după confirmarea obținerii blocului atrioventricular persistent, pacientul aflându-se sub stimulare temporară pe cateterul plasat în prealabil la nivelul apexului ventriculului drept.

Sondele de stimulare permanentă au fost plasate la nivelul cavitaților inimii drepte fie prin puncția venei subclaviculare (tehnica Seldinger), fie prin denudarea venei cefalice. După poziționarea anato-radiologică a sondelor de stimulare s-a testat pragul de stimulare și, dacă a fost cazul, pragul de detecție a ritmului spontan. Odată găsită o poziție corectă anatomic și din punctul de vedere al parametrilor electrofiziologici, sondele au fost fixate și conectate la aparatul implantat subcutan.

În funcție de disponibilitățile tehnice de moment s-au utilizat variate tipuri de stimuloare (*Biotronik, Medtronic, St. Jude*), totdeauna având disponibilă funcția de modulare de frecvență. Sondele de stimulare utilizate au fost în exclusivitate bipolare, aceasta permițând ameliorarea posibilităților de programare a parametrilor de stimulare și detecție.

Seleția modului de stimulare s-a făcut în funcție de tipul aritmiei și caracteristicile clinice ale pacientului (Tabelul 1). Pentru pacienții cu aritmie atrială permanentă s-a practicat stimulare exclusiv ventriculară. La o parte din pacienții cu aritmii paroxistice s-a recurs la stimularea bicamerală care în perioadele de ritm sinusal menține secvențialitatea activării atriale și ventriculare.

În decizia de implantare a unui stimulator cardiac bicameral a fost luată în considerare în primul rând speranța menținerii ritmului sinusal, dar și o serie de caracteristici clinice (vârstă, funcție sistolică ventriculară).

Tabelul 1. Rezultatele intraprocedurale și evoluția clinică pe termen mediu la lotul de pacienți luat în studiu

Nume	Vârsta	Tip aritmie	Tip stimulator	Rezult. imediat	Ritm rezidual **	Rezult. tardiv ***
KM	60	Permanentă	VVI	Succes	40/mn qrs	BAV persistent -> deces
MA	63	Permanentă	VVI	Succes	48/mn qrs	Recidivă / Reablatie
TE	49	Paroxistică	DDD	Succes	absent	BAV persistent
NM	85	Permanentă	VVI	Succes	absent	BAV persistent
SP	76	Permanentă	VVI *	Succes	45/mn qrs	BAV persistent
AM	64	Permanentă	VVI	Succes	absent	BAV persistent
KM	77	Paroxistică	VVI	Succes	40/mn qrs	BAV persistent
AM	53	Paroxistică	DDD	Succes	absent	BAV persistent
SP	74	Paroxistică	VVI	Succes	38/mn qrs	BAV persistent
TL	55	Paroxistică	DDD	Succes	absent	BAV persistent
CA	66	Paroxistică	DDD	Succes	38/mn QRS	BAV persistent
BI	70	Permanentă	VVI *	Succes	absent	BAV persistent
CS	55	Permanentă	VVI	Succes	35/mn qrs	Recidivă / Reablatie
SD	47	Permanentă	DDD *	Succes	32 /mn QRS	BAV persistent
MA	38	Paroxistică	VVI *	Succes	absent	BAV persistent
SA	72	Permanentă	DDD *	Succes	absent	BAV persistent
NA	71	Permanentă	VVI *	Succes	40/mn qrs	Recidivă / Reablatie
SS	71	Paroxistică	DDD *	Succes	45/mn qrs	BAV persistent
CD	57	Permanentă	Fără	Eșec		-

* stimulator implantat anterior procedurii

** la 3 luni postablație

*** timp mediu de urmărire 31 ± 8.1 luni

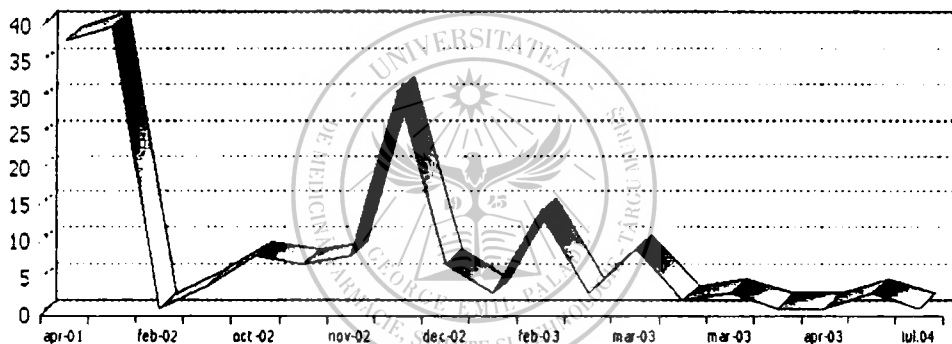


Figura 6. Reprezentare schematică a evoluției în timp a numărului de tiruri de RF necesare pentru obținerea blocului atrioventricular total la lotul de pacienți luat în studiu

Tabelul 2. Caracteristici tehnice ale tirurilor de RF aplicate la lotul de pacienți luat în studiu

Nume	Rezult.	No aplicații	Energ. totală (J)	Timp aplicații (s)	Timp ablație (min)
KM	Succes	38	11119	671	91
MA	Succes	1	441	33	2
TE	Succes	4	1370	48	19
NM	Succes	8	11145	265	15
SP	Succes	7	3832	195	12
AM	Succes	8	11667	296	8
KM	Succes	31	8741	628	110
AM	Succes	7	6638	187	20
SP	Succes	3	2231	78	7
TL	Succes	14	16479	704	99
CA	Succes	3	4028	123	20
BI	Succes	2	822	40	2
CS	Succes	9	5341	271	18
SD	Succes	3	4550	150	8
MA	Succes	2	3751	85	2
SA	Succes	1	1010	60	2
NA	Succes	3	1350	130	7
SS	Succes	1	1005	60	5
CD	Eșec	40	25746	1655	127
Medie ± DS		8.0 ± 10.3	5307 ± 1695.9	224 ± 220.3	25 ± 35.3

O parte dintre pacienți aveau implantat stimulatorul cardiac înaintea ablației de RF a nodului atrioventricular, cel mai adesea datorită prezenței bolii de nod sinusal cu sindrom bradi-tahiaritm (Tabelul 1). În această situație procedura de ablație a fost efectuată la cel puțin trei luni după implantul stimulatorului cardiac.

Urmărirea postprocedurală

Urmărirea postprocedurală precoce

Primele 24 de ore postprocedural pacientul a fost monitorizat în serviciul de terapie intensivă, mobilizarea fiind permisă la 6 ore după retragerea cateterelor.

Pentru prevenirea aritmiilor ventriculare, în primele zile postablație, frecvența de stimulare ventriculară a fost programată la 90/min. Reglajul stimulatorului cardiac s-a făcut în ideea prevenției maxime a pierderii de captură ventriculară. Pentru aceasta, atât stimularea cât și detecția au fost programate în mod bipolar, utilizându-se energii mari de stimulare (uzual 5 V amplitudine și 0.5 ms durata impulsului). Pragurile de stimulare și detecție au fost determinate în prima zi postimplant și înaintea externării. În absența complicațiilor externarea s-a făcut la 4-5 zile postprocedural.

Urmărirea postprocedurală la distanță

Urmărirea pe termen lung a pacienților s-a făcut prin serviciul ambulator al Compartimentului de Electrofiziologie, respectând protocolul uzual de evaluarea a pacienților cardiostimulați.

Primul control s-a făcut la 3 luni postimplant și ulterior la fiecare 6 luni sau cu ocazia unor evenimente intercurrente. Cu ocazia fiecărui control s-a efectuat interogarea aparatului, urmărindu-se integritatea bateriei (voltaj, impedanță), a sondelor (impedanță) determinându-se totodată pragul de stimulare și detecție. S-a notat ritmul spontan al pacientului, determinat prin programarea aparatului în mod VVI la frecvența de 30/min; în absența unui ritm spontan superior acestei frecvențe, pacientul a fost considerat pacemaker dependent. S-au notat evenimentele ritmice detectate de memoria de evenimente a aparatului. În funcție de rezultatele controlului și contextul clinic s-a efectuat ajustarea parametrilor aparatului.

Frecvența de stimulare a aparatului a fost menținută în primele luni postablație la valori relativ crescute (80-90/min) pentru prevenția unor aritmii ventriculare maligne determinate de remodelarea electrică la nivel ventricular indusă de tahiaritmie. În continuare, frecvența de stimulare programată a fost ajustată pe baza criteriilor clinice uzuale. La pacienții cu stimulare bicomodală care se mențin în majoritatea timpului în ritm sinusal s-au preferat și mai departe frecvențe de stimulare de 80/min, care pot exercita și un efect antiaritmie împotriva fibrilației atriale.

Voltajul de stimulare a fost ajustat după primele trei luni în funcție de evoluția pragului de stimulare măsurat cu ocazia fiecărui control. S-a preferat ca la pacienții pace-maker dependenți să se mențină o marjă largă de siguranță, prin programarea stimulării la valori mai crescute decât uzual.

Pragul de detecție la nivel ventricular a fost programat de asemenea în ideea prevenirii inhibiției stimulării prin detecție de semnale extracardiace la valori depășind totdeauna 3 mV și de preferință în mod bipolar. Dimpotrivă, la nivel atrial detecția a fost programată la valori în jur de 0.5 mV pentru sesizarea promptă și a potențialelor de amplitudine mai redusă din timpul fibrilației atriale. Pentru această situație a fost activată și funcția de conversie automată de mod (*switch mode*) care transformă stimularea DDD în DDI, determinând stimularea ventriculului la frecvența nominală programată, indiferent de frecvența de la nivel atrial. În cazul permanentizării aritmiei atriale aparatul a fost reprogramat în mod VVI.

Tratamentul medicamentos asociat a fost ajustat în funcție de contextul clinic la recomandarea cardiologului curant, procedura permițând însă renunțarea la drogurile dromotrop negative administrate strict pentru controlul frecvenței ventriculare. Anticoagularea pentru prevenirea accidentelor tromboembolice a fost continuată conform indicațiilor uzuale.

Datele referitoare la pacienții din studiu au fost stocate într-o bază de date creată cu programul Cardbox Plus 4.0, derivând din baza de date folosită pentru evidența globală a pacienților clinicii. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu ajutorul programului de calcul tabelar SigmaStat 1.0 (Jandel Scientific), iar prezentarea grafică s-a realizat cu ajutorul aplicației de grafică a programului Excel 5.0.

REZULTATE

Ablația de radiofrecvență a nodului atrioventricular

Succesul procedural constând în întreruperea conducerii la nivelul nodului atrioventricular a fost obținut la 18 din cei 19 pacienți (94.7%). Rezultatele globale ale procedurii din punctul de vedere al numărului de aplicații necesar pentru succesul procedural, timpul de aplicație, energia totală utilizată ca și durata totală a procedurii sunt prezentate în tabelul 2.

Dacă se urmărește evoluția în timp a numărului de aplicații necesare pentru obținerea succesului procedural se remarcă o reducere a progresivă a acestuia, probabil și ca o expresie a curbei de învățare a procedurii (Figura 7).

Pe parcursul acumulării experienței s-a remarcat importanța mare a primelor tiruri de RF în succesul procedural, după aplicarea acestora apărând frecvent o edemație a zonei care face dificilă reperarea în continuare a potențialului hisian și deci reperarea corectă a țintei de ablație. Din acest motiv, conduita practică care a fost urmată la majoritatea cazurilor a constatat în aplicarea energiei numai după un mapping atent al regiunii nodului atrioventricular, care să permită localizarea unei ținte optime de ablație, cu întreruperea cât mai rapidă a conducerii nodale, urmată apoi eventual de unul sau două tiruri de consolidare. În cazul în care după primele 20 de secunde de aplicație cu parametrii de wattaj și temperatură optimali nu se

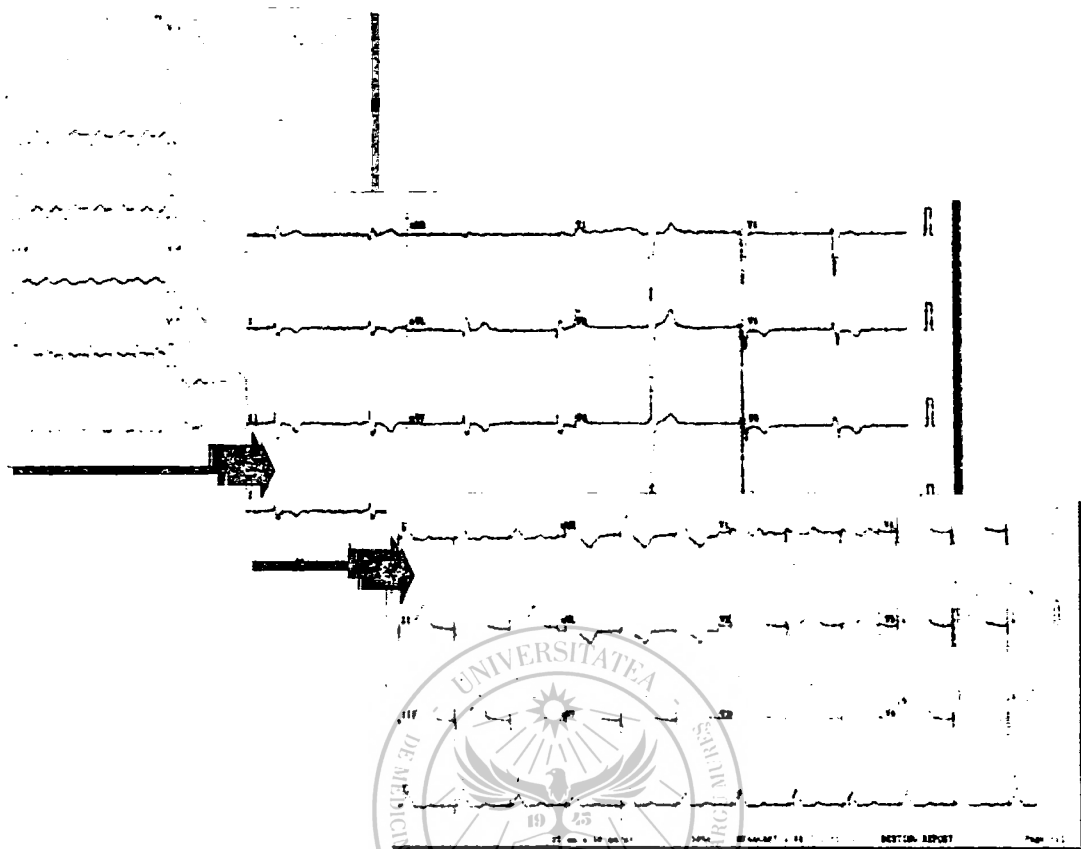


Figura 7. Rezultatele procedurii de „Ablate & Pace” la unul dintre pacienții din lotul luat în studiu. Este prezentată fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid, blocul atrioventricular total cu ritm de înlocuire joncțional cu complex QRS subțire, de aceeași morfologie ca și cea din fibrilația atrială și ritmul ventricular electroantrenat după implantarea de pace-maker VVIR (cazuistica dr. Dan Dobreanu).

instalează blocul atrioventricular tirul se întrerupe, căutându-se o nouă țintă de ablație. De asemenea, nu s-au făcut aplicații lungi atunci când wattajul a fost limitat de atingerea prea rapidă a temperaturii țintă. Instalarea blocului atrioventricular total a fost frecvent precedată de un ritm joncțional rapid, marker al iritației celulelor perinodale.

Rezultatele intraprocedurale și în evoluție pe termen mediu sunt prezentate în tabelul 1. Din cei 18 pacienți la care s-a reușit întreruperea conducerii nodale, în 10 cazuri a persistat un ritm joncțional cu frecvență mai mare de 30/min, restul de 8 cazuri fiind considerate pacemaker dependente, prin absența unui ritm de înlocuire care să depășească această frecvență.

La un singur caz întreruperea conducerii nodale nu a putut fi realizată în ciuda unui număr foarte mare de aplicații efectuate în regiunea superioară a inelului tricuspidian. S-a suspiciat o localizare septală profundă a nodului atrioventricular, tentativa de ablație prin abord stâng nefiind efectuată datorită prezenței ateromatozei extinse care ar fi făcut riscant abordul transaortic.

Evoluția periprocedurală

Nu au fost înregistrate complicații majore legate de procedura de ablație și implantul de stimulator cardiac.

La un singur caz au existat dificultăți în implantarea stimulatorului cardiac datorită dificultății abordului vascular, atât vena cefalică cât și cea subclaviculară fiind ocluzionate. În cele din urmă s-a recurs la puncționarea venei jugulare interne în triunghiul scalenic, sonda fiind apoi tunelizată până în regiunea subclaviculară unde a fost implantat stimulatorul.

Depoziționarea precoce a sondei de stimulare urmată de pierderea capturii a fost semnalată la un pacient. Din fericire, prezența unui ritm de înlocuire cu frecvență convenabilă a evitat complicații majore, fiind necesară totuși reintervenție cu repoziționarea sondei.

Doi pacienți au prezentat hematoc local în loja de implant a stimulatorului, rezolvat în ambele cazuri conservativ, iar un pacient a prezentat tromboză venoasă profundă ileofemorală dreaptă în urma puncției venei femurale, rezolvată în urma tratamentului anticoagulant.

3.3. Evoluția pe termen lung

Tempul mediu de urmărire al pacienților din grupul de studiu a fost la data de 31.12.2006 de 48 ± 8.1 luni, cu limitele cuprinse între 70 și 30 luni.

Blocul atrioventricular s-a menținut stabil la 14 din cei 18 pacienți la care ablația a fost efectuată cu succes. La 4 pacienți s-a constatat reluarea conducerii atrioventriculare la intervale de timp cuprinse între 1 și 3 luni de la ablație, probabil timpul necesar vindecării edemului perilezional. În toate cazurile s-a reintervenit, completarea aplicațiilor la nivel nodal permițând obținerea blocului atrioventricular care în continuare s-a menținut stabil.

Din punctul de vedere al simptomatologiei legate de percepția ritmului ventricular rapid, ameliorarea subiectivă a fost considerabilă în toate cazurile. Cele mai spectaculoase rezultate au fost obținute la pacienții relativ tineri, cu frecvente paroxisme de fibrilație atrială neresponsive la tentativa de control a ritmului cardiac în variante asocieri antiaritmice și la care postablație s-a recurs la implantarea de stimulator bicameral DDD, în toate cazurile ei devenind asimptomatici postprocedural. De remarcat însă că la doi pacienți, implantarea stimulatorului a fost urmată de reducerea semnificativă a numărului episoadelor aritmice, putând fi luat în discuție în această situație și efectul antiaritmice al stimulării atriale.

Pe de altă parte însă, doi pacienți cu stimulator cardiac DDD implantat anterior ablației pentru boală de nod sinusal cu sindrom bradi-tahiaritmice au evoluat în timp spre fibrilație atrială permanentă, la aceștia recurându-se la programarea aparatului în mod VVIR.

Funcția sistolică a ventriculului stâng s-a menținut aproximativ nemodificată postprocedural pe durata perioadei de urmărire, dar trebuie menționat că o mare parte a pacienților aveau în momentul includerii în studiu o funcție sistolică bună (vezi figura 3). Pe de altă parte însă, controlul corect al frecvenței ventriculare și regularizarea ritmului cardiac a permis acolo unde a fost cazul trecerea într-o clasă funcțională inferioară de insuficiență cardiacă sub terapia farmacologică uzuală.

Nu s-au observat situații de ameliorare semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng postprocedural, astfel încât să fie luată în discuție o eventuală componentă de tahicardiomiopatie, deși ea a fost cu mare probabilitate implicată la câteva cazuri în alterarea performanței ventriculare.

S-a înregistrat un singur deces, la un an postprocedural, la o pacientă cu alterare severă de funcție sistolică și insuficiență cardiacă clasă funcțională NYHA III. Deși controlul adecvat al frecvenței ventriculare postprocedural a permis inițial o ameliorare a simptomatologiei, ea trecând în clasă funcțională NYHA II, continuă să prezinte mai multe episoade de dempensare cardiacă congestivă, decesul producându-se prin insuficiență cardiacă ireductibilă.

DISCUȚII

Indicațiile controlului frecvenței ventriculare în fibrilația atrială prin întreruperea transcateter a conducerii atrioventriculare nu sunt încă clar codificate; în practică aceste indicații sunt apreciate raportat la alternativa controlului farmacologic al conducerii atrioventriculare, ambele abordări prezentând atât avantaje, cât și dezavantaje (Tabelul 3).

Recomandările actuale indică ablația transcateter a nodului atrioventricular în situațiile în care controlul farmacologic al răspunsului ventricular în fibrilația atrială este inefficient sau medicația antiaritmice nu este tolerată.⁴ Candiatații de elecție pentru această procedură sunt reprezentați de pacienții având patologie medicală asociată și care prezintă afectarea funcției ventriculare, îndeosebi atunci când există elemente care să sugereze tahicardiomiopatie.^{5,6}

O întrebare dificilă rămâne aceea de a preciza rolul ablației de radiofrecvență a nodului atrioventricular la populația mult mai largă cu fibrilație atrială minim simptomatică sub tratament medicamentos.⁷ Un răspuns la această întrebare încearcă să aducă studiul AIRCRAFT (*The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial*) incluzând 99 de pacienți cu fibrilație atrială permanentă cu răspuns ventricular rapid, care a putut fi controlat medicamentos eficient de-a lungul unei perioade de screening de 3 luni. Aceștia a au fost randomizați pentru două atitudini terapeutice: control farmacologic al frecvenței ventriculare versus ablația de RF a nodului atrioventricular urmată de implantare de stimulator cardiac permanent, fiind urmărit un interval de timp de 12 luni. Rezultatele demonstrează ca prin controlul nonfarmacologic al frecvenței ventriculare la această categorie de pacienți se obține o ameliorare a calității vieții fără alterarea funcției sistolice ventriculare.⁸

Tabelul 3. Avantajele și dezavantajele diferitelor tehnici de control a frecvenței ventriculare în fibrilația atrială

	Control farmacologic	Control nefarmacologic
Avantaje	• Accesibilitate • Sincronismul contracției ventriculare	• Eficacitate mare • Risc proaritmie redus
Dezavantaje	• Risc proaritmie / efect inotrop negativ • Eficiență redusă	• Dependența de pacemaker • Accesibilitate redusă

Deși la ora actuală tot mai multe centre de electrofiziologie opiniază în favoarea controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială permanentă prin ablația joncțiunii atrioventriculare față de tratamentul medicamentos, procedura este încă subutilizată ca și indicație⁵. De altfel unul din factorii limitativi ai utilizării mai extinse acestei proceduri l-au reprezentat considerentele tehnice, legate îndeosebi de accesibilitatea stimulatoarelor cardiace.

Din punct de vedere tehnic, ablația nodului atrioventricular prin aplicare de șoc electric a fost la ora actuală părăsită datorită riscului de complicații severe, fiind folosită aproape în exclusivitate varianta ablației de RF. Procedura ablației este relativ bine standardizată urmărindu-se ca leziunea creată să intereseze regiune proximală a părții compacte a nodului atrioventricular, situație în care după întreruperea conducerii atrioventriculare persistă un ritm de înlocuire joncțional suficient de activ, având originea probabil în porțiunea proximală a fascicului His. Această abordare urmărește să elimine dependența totală pe pace-maker reducându-se eventualele riscuri în cazul unei pierderi incidentale a antrenamentului.^{9,10}

Pe de altă parte însă, marea varietate a anatomiei joncțiunii atrioventriculare face ca dezideratul păstrării unui ritm de înlocuire convenabil să nu fie întotdeauna atins, la grupul de pacienți studiați, 44% dintre ei devenind în urma terapiei ablativă pacemaker dependenți. Probabil că parcurgerea „curbei de învățare” ar putea să diminueze această proporție, întrucât acești pacienți ridică probleme importante în urmărirea postprocedurală precoce și pe termen lung datorită riscului de pierde a captării ventriculare.

A fost propusă de asemenea o variantă de „modulare” a conducerii atrioventriculare prin ablația selectivă efectuată la nivelul căii lente care, datorită perioadei refractare mai scurte, mediază răspunsul rapid în fibrilația atrială. Această abordare prezintă avantajul că elimină necesitatea cardiostimulării permanente fiind însă asociată cu o rată relativ mare de recurențe și adesea cu persistența simptomatologiei legate de răspunsul ventricular neregulat. Pe de altă parte, riscul mare de bloc atrioventricular nu recomandă această procedură la pacienții cu contraindicație pentru stimularea permanentă.^{11,12}

La nici unul din pacienții lotului de studiu nu s-a tentat o asemenea abordare, ablația selectivă a căii lente fiind rezervată doar pacienților cu tahicardie prin reintrare nodală.

În rare situații întreruperea conducerii atrioventricular nu poate fi realizată prin abord drept, necesitând abordul stâng transaortic.^{9,10} Este foarte posibil ca în cazul pacientului la care nu s-a reușit ablația nodului atrioventricular să fie vorba de o asemenea localizare septală profundă a nodului atrioventricular. Pe de altă parte, abordul stâng crește considerabil riscul procedural prin adăugarea posibilității de complicații specifice cateterismului arterial și în primul rând al riscului emboligen. Acesta

a fost și motivul pentru care la acest pacient s-a preferat abținerea de la tentativa de ablație prin abord stâng.

Rezultatele pe termen scurt ale ablației nodului atrioventricular în controlul fibrilației atriale au fost analizate în mai multe studii, unul dintre cele mai importante în acest sens fiind *Ablate and Pace Trial* (APT), incluzând 157 de pacienți din 16 centre.

Rata de succes a procedurii a fost de 99.4% iar la un an supraviețuirea a fost de 85.3%, fiind semnificativ mai scăzută la cei cu fracția de ejeție < 45%. S-a constatat de asemenea o ameliorare semnificativă a clasei funcționale NYHA și a calității vieții apreciate pe baza a diverse chestionare. Ameliorarea la un an a fracției de ejeție a ventricului stâng nu a fost semnificativă față de valorile inițiale, dar trebuie remarcat că această ameliorare devine semnificativă la grupul de subiecții prezentând inițial o frecție de ejeție deprimată; la 14 din cei 46 de pacienți din acest grup ameliorarea a fost spectaculoasă, de la o medie 33±9% în momentul includerii la 61±10% la 3 luni. O altă remarcă interesantă a fost legată de faptul că ameliorarea cea mai semnificativă a fracției de ejeție este realizată în primele 3 luni după procedură, cu o evoluție mult mai puțin importantă ulterior.¹³

Un studiu comparativ între controlul farmacologic și cel nefarmacologic al răspunsului ventricular în fibrilația atrială permanentă cu frecvențe ventriculare rapide și alterarea funcției ventriculare a fost publicat de *Brignole și colab.* demonstrând că ablația urmată de implantare de pace-maker este superioară tratamentului medicamentos în controlul simptomelor, dar nu în măsura rezultată din studii necontrolate.¹⁴

În fine, o meta-analiză a 21 de studii publicate între anii 1989–1998 ce a inclus un total de 1181 pacienți a concluzionat că ablația nodului atrioventricular și implantarea unui stimulator cardiac permanent îmbunătățește semnificativ scorul simptomatic cardiac, calitatea vieții precum și utilizarea eficientă a mijloacelor curative, în cazul pacienților cu fibrilație atrială înalt simptomatici, refractari la tratamentul medicamentos.⁴

Chiar dacă la lotul luat în studiu nu au fost folosite chestionare speciale pentru evaluarea calității vieții, anamneza efectuată cu ocazia controalelor periodice a demonstrat o ameliorare evidentă a simptomelor legate de percepția ritmului cardiac rapid la toți pacienții la care s-a efectuat ablația de RF a nodului atrioventricular. Fapt interesant, cele mai spectaculoase ameliorări simptomatice au fost observate la pacienții tineri cu repetate paroxisme de fibrilație atrială cu răspuns rapid la care folosirea unui stimulator cardiac bicameral a permis atât menținerea secvențialității activării atrioventriculare în ritm sinusal cât și controlul adecvat al frecvenței ventriculare în timpul paroxismului de fibrilație atrială, toți acești pacienți devenind practic asimptomatici. Un asemenea rezultat face justificată întrebarea în ce măsură este acceptabil la un tratament farmacologic agresiv pentru a menține ritmul sinusal la acest tip de pacienți, în condițiile în care mai multe studii recente arată absența diferențelor de supraviețuire

între pacienții la care atitudinea este de controlul ritmului față de cei la care se opinează pentru controlul frecvenței.²

O observație importantă în rezultată din experiența actuală este necesitatea stimulării ventriculare la frecvențe de 90/min, cel puțin în primele două zile postprocedural, frecvențele uzuale de stimulare fiind asociate cu o rată crescută de moarte subită prin tulburări de ritm ventriculare.¹⁵ Explicația acestui fenomen o constituie probabil existența procesului de remodelare electrică la nivel ventricular, care determină prelungirea duratei repolarizării și crește, în condițiile unor frecvențe cardiace scăzute, riscul pentru torsada vârfurilor.¹⁶ Alterarea secvenței de activare la pacientul cardiostimulat și tonusul simpatic crescut ar putea de asemenea rol în creșterea dispersiei repolarizării postablație cu rol proaritmie.¹⁷

La lotul de pacienți luat în studiu nu s-au înregistrat evenimente aritmice în perioada periprocedurală în condițiile în care au fost respectate riguros toate măsurile de precauție necesare: programarea stimulatorului la frecvență de 90/min, stimulare la energii mari în mod bipolar pentru a preveni pierderea de captură ventriculară monitorizare continuă în primele 24 de ore. Cu toate acestea, inițierea tardivă a stimulării ventriculare temporare în momentul instalării blocului atrioventricular total sau reducerea bruscă a frecvenței de stimulare pentru a testa intraprocedural persistența acestuia a dus la

evidențierea de aritmii compatibile cu un debut de torsada vârfurilor (Figura 9).

În ce privește supraviețuirea pe termen lung după ablația nodului atrioventricular urmată de implantarea de pacemaker, sunt disponibile relativ puține date. O concluzie importantă o oferă un studiu publicat de *Ozcan și colab.* care urmărind retrospectiv pe o durată medie de 36 ± 26 luni un număr de 350 de pacienți la care s-a practicat această procedură concluzionează că în absența unei boli cardiace subiacente supraviețuirea nu diferă de cea așteptată într-o populație generală iar per global supraviețuirea este similară cu cea a pacienților cu fibrilație atrială tratați medicamentos.¹⁸

O analiză a cauzelor de deces la un grup de 220 pacienți cu fibrilație atrială și ablația nodului atrioventricular urmată de implantare de stimulator a pus în evidență un număr de 31 de decese la un interval mediu de 15 ± 15 luni; din acestea 6 au fost morți subite de cauză neexplicată, 14 morți de cauză cardiovasculară iar 11 decese de cauză noncardiacă.¹⁹

La lotul luat în studiu s-a înregistrat un singur deces, la un an postprocedural, prin insuficiență cardiacă ireductibilă, fiind vorba de o pacientă cu funcție sistolică ventriculară sever alterată în momentul procedurii. Aceasta atrage atenția asupra unei probleme mult discutate în ultimii ani, aceea a potențialului nociv al stimulării cronice ventriculare drepte, sugerat de rezultatele a două studii recent publicate. Astfel, studiul DAVID (*Dual Chamber and VVI Implantable*

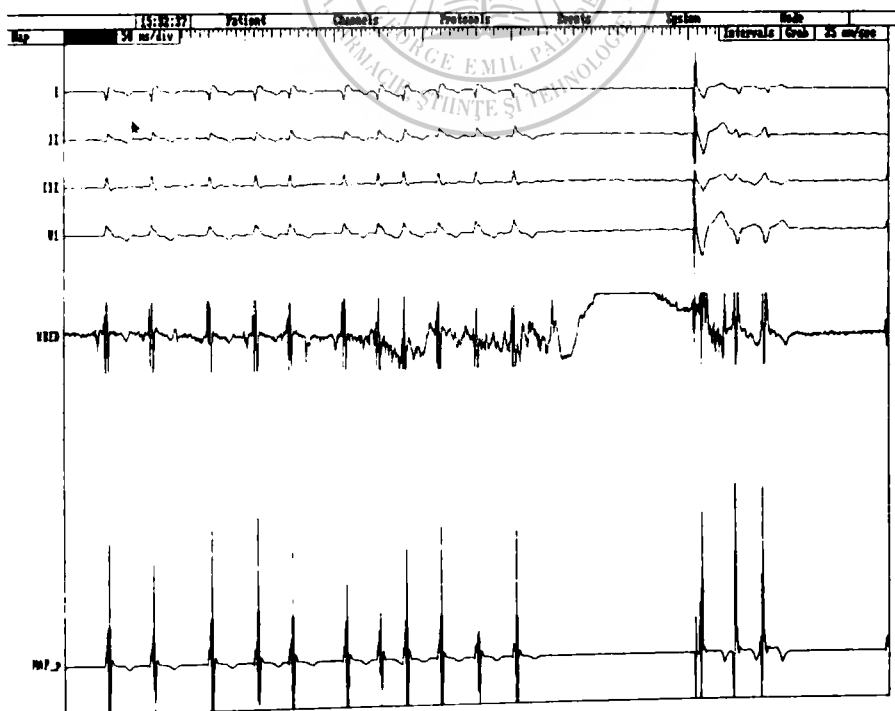


Figura 8. Ablatia de radiofrecvență a nodului atrioventricular și momentul instalării blocului atrioventricular total. Inițierea stimulării este urmată de o aritmie ventriculară nesuținută (cazuistica dr. Dan Doboreanu).

Defibrillator) demonstrează că la pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng (fracție de ejeție ? 40%) stimularea ventriculară dreaptă crește riscul de deces și spitalizare pentru insuficiență cardiacă.²⁰ Similar, în studiul MOST (*Mode Selection Trial*), la pacienții necesitând implantare de stimulator cardiac pentru boală de nod sinusal, procentul cumulativ al stimulării ventriculare a fost un puternic predictor al necesității de spitalizare pentru insuficiență cardiacă.²¹ Și la pacienți cu ablația nodului atrioventricular există date care sugerează de asemenea efectul nociv al stimulării ventriculare drepte asupra funcției sistolice a ventriculului stâng.²²

Aceste date determină întrebarea dacă beneficiul obținut prin controlul frecvenței ventriculare și regularizarea ritmului cardiac nu cumva contrabalansat de disincronismul contracției ventriculare indus de stimularea apicală ventriculară dreaptă, stimulând investigațiile spre găsirea unor situsuri alternative de stimulare. În studiul ROVA (*Right Ventricular Outflow Versus Apical Pacing*), la pacienți cu fibrilație atrială permanentă, insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică de ventricul stâng nu s-a demonstrat nici un beneficiu semnificativ la pacienții cu stimulare la nivelul tratului de ejeție al ventriculului drept sau dual-site la nivelul ventriculului drept după ablația nodului atrioventricular.²³

La ora actuală există tot mai multe dovezi referitoare la efectul stimulării biventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă și tulburări de conducere intraventriculară. Pornind de la această premiză, studiul PAVE (*The Left Ventricular-based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation*) comunicat Annual Scientific Session 2004 of American College of Cardiology (ACC) este un studiu prospectiv randomizat care evaluează beneficiul stimulării biventriculare după ablația nodului atrioventricular la pacienți cu fibrilație atrială permanentă. Au fost randomizați 252 pacienți cu vârstă medie de 69 ani și fracție de ejeție medie a ventriculului stâng de 46, randomizați după ablația nodului atrioventricular pentru stimulare biventriculară (n=146) versus stimulare ventriculară dreaptă (n=106). Rata de succes a implantului biventricular a fost de 86%. Cu toate că obiectivul primar al studiului, capacitatea de efort măsurată prin testul de mers 6 minute, a fost ameliorat în ambele grupuri, această ameliorare a fost semnificativ statistic mai mare în grupul cu stimulare biventriculară. În plus s-a constatat o ameliorare semnificativă statistic a consumului maxim de O₂ în grupul cu stimulare biventriculară care nu a fost prezentă în grupul cu stimulare ventriculară dreaptă, calitatea vieții ameliorându-se în ambele grupuri. Referitor la fracția de ejeție a ventriculului stâng, aceasta s-a menținut nemodificată de-a lungul a 6 luni de urmărire în grupul cu stimulare biventriculară, având o tendință de declin în grupul cu stimulare ventriculară dreaptă.²⁴

Cu toate că studiul PAVE este primul care demonstrează beneficiul stimulării biventriculare la pacienți cu fibrilație atrială, ablație de nod atrioventricular

și alterare ușoară a funcției sistolice ventriculare, el este limitat prin numărul redus de pacienți și durata scurtă de urmărire. În plus se pune întrebarea în ce măsură stimularea ventriculară dreaptă este necesară, sugerându-se că simpla stimulare ventriculară stângă ar putea aduce aceleași beneficii ca și cea biventriculară. Aflat în curs, studiul OPSITE (*European Optimal Pacing Site*), comparând stimularea ventriculară stângă față de ca dreaptă la pacienții cu ablație a nodului atrioventricular pentru fibrilație atrială permanentă ar putea aduce răspuns la o parte din aceste întrebări.²⁵

5. CONCLUZII

Ablația de RF a nodului atrioventricular este o metodă eficientă de control a frecvenței ventriculare în fibrilația atrială

Înregistrare unui potențial hisian amplu pe cateterul de ablație reprezintă cel mai bun indicator intraprocedural de succes.

Complicațiile asociate acestei proceduri terapeutice sunt minore în condițiile monitorizării atente a pacienților

Controlul frecvenței ventriculare prin ablația nodului atrioventricular produce ameliorare simptomatică atât în cazul fibrilației atriale permanente cât și în cazul celei paroxistice

Datorită eficienței și siguranței acestei tehnici indicațiile ei pot fi extinse la un număr din ce în ce mai mare de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. WYSE DG, WALDO AL, DiMARCO JP, ET AL - A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
2. DAN GA, DAN A - Controlul ritmului sau al frecvenței în fibrilația atrială ? *BMJ* ed rom 2004;11:347-355.
3. DOBREANU D, MICU S, CARASCA E, ET AL - Ablatia jonctiunii atrioventriculare pentru controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială permanentă. *Revista de Medicina si Farmacie Târgu-Mures* 2001;47:358-364.
4. FUSTER V, RYDEN LE, ASINGER RW, ET AL - ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923.
5. CANNOM DS - Atrial fibrillation: nonpharmacologic approaches. *Am J Cardiol* 2000;85:25D-35D.
6. VAN GELDER IC, HAGENS VE, BOSKER HA, ET AL - A comparison of rate control versus rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
7. WOOD MA, BROWN-MAHONEY C, KAY N, ET AL - Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. A meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
8. WEERASOORIYA R, DAVIS M, POWEL A, ET AL - The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697-1702.
9. JAZAYERI MR, DESHPANDE S, DHALA A, ET AL - Transcatheter mapping and radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias. *Curr Probl Cardiol* 1994;19:360-362.
10. KALMAN JM, SCHEINMAN MM - Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiology Clinics* 1997;15:721-738.
11. DELLA BELLA P, CARBUCICCHIO C, TONDO C, ET AL - Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular node pathway in patients with

- drug-refractory atrial fibrillation or flutter.* J Am Coll Cardiol 1995;25:39-46.
12. BONSO A, THEMISTOCLAKIS S, GASPARINI G, ET AL - *AV junction modification for atrial fibrillation: which end points?*; in Raviele A (ed): *Cardiac Arrhythmias*. Milano, Springer Verlag, 1998, pp 58-65.
 13. KAY GN, ELLENBOGEN KA, GIUDICI M, ET AL - *The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation..* J Interv Card Electrophysiol 1998;2:121-135.
 14. BRIGNOLE M, MENOZZI C, GIANFRANCHI L, ET AL - *Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study.* Circulation 1998;98:953-960.
 15. GELEN P, BRUGADA P, ANDRIES E, ET AL - *Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction.* Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:343-348.
 16. ZIPES DP - *Atrial fibrillation: from cell to bedside.* J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:927-938.
 17. NOWINSKI K, GADLER F, JENSEN-URSTAD J, ET AL - *Transient proarrhythmic state following atrioventricular junction radiofrequency ablation: pathophysiologic mechanisms and recommendations for management.* Am J Med 2002;113:596-602.
 18. OZCAN C, JAHANGIR A, FRIEDMAN PL, ET AL - *Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a pacemaker in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2001;344:1043-1051.
 19. DARPO B, WAI FRIDSSON H, AUNES M, ET AL - *Incidence of sudden death after radiofrequency ablation of atrioventricular junction for atrial fibrillation.* Am J Cardiol 1987;80:1174-1177.
 20. WILKOFF B, COOK JR, EPSTEIN AE - *Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial.* JAMA 2002;288:3115-3123.
 21. SWEENEY RJ, HELLKAMP AS, ELLENBOGEN KA, ET AL - *Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction.* Circulation 2005;107:2932-2937.
 22. SZILI-TOROK T, KIMMAN GP, THEUNS D, ET AL - *Deterioration of left ventricular function following atrioventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation.* Europace 2002;4:61-65.
 23. STAMBLER BS, ELLENBOGEN KA, ZHANG X - *Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1180-1186.
 24. RAHUL D, EMILE D, CHRISTOPHER F, ET AL - *The PAVE trial: the first prospective randomized study evaluating BV pacing after ablate and pace therapy.* American College of Cardiology, 54rd Annual Scientific Session 2004;
 25. BRIGNOLE M, GAMMAGE M - *An assessment of the optimal ventricular pacing site in patients undergoing "ablate and pace" therapy for permanent atrial fibrillation.* Europace 2001;3:153-156.



Factori agravanți ai evoluției clinice a tuberculozei la copii

Monica Sabău¹, Gabriela Jimboreanu⁴, Monica Tarcea², Edith Ianoși⁴,
M. Gabor⁴, Cristina Golea¹, E. Fekete³

Scop: Evaluarea factorilor cu posibil impact agravant asupra evoluției clinice a tuberculozei la segmentul populațional 0-14 ani; aprecierea cunoștințelor pe care aparținătorii copiilor-pacienți cu tuberculoză le au asupra bolii.

Material și metodă: S-a apelat la un studiu transversal pe 63 cazuri cu forme severe de tuberculoză culegându-se retrospectiv datele privind eventuale factori agravanți ai bolii. Au fost apreciate de asemenea cunoștințele aparținătorilor referitoare la boala copiilor, sursele de date fiind chestionarele emise acestora.

Rezultate: Analiza datelor a indicat ca posibile circumstanțe agravante ale bolii existența surselor contagioase-adulți (66,66%), contactul prelungit cu asemenea surse (31,74%), absența cicatricii vaccinale (57,14%), boli asociate sau supraadăugate (infecția HIV/ SIDA în 22,22%, infecții streptococice în 20,63%).

Cunoștințele aparținătorilor privind epidemiologia și profilaxia tuberculozei au fost mulțumitoare, având în vedere nivelul relativ scăzut de pregătire al acestora.

Educația pentru sănătate constituie o componentă importantă în profilaxia tuberculozei, motiv pentru care considerăm necesară extinderea acestei activități pe probleme privind tuberculoza, în special cu familiile pacienților-copii, familia având un rol esențial în acest sens.

Cuvinte cheie: tuberculoză, copii, forme severe, circumstanțe agravante

The aim of this study was to evaluate the factors that can have an impact on the developing severe forms of tuberculosis, as well as the family knowledge regarding the disease of their children.

Using a cross-sectional study on 63 children with severe clinical forms of tuberculosis, we have noticed that the adults contagious sources (66,66%), the permanent contact with these sources (31,74%), absence of BCG scar (57,14%) associated or superimposed diseases, especially HIV infection (22,22%) and streptococcal infection (20,63%) can be considered aggravating circumstances.

The knowledge of families regarding tuberculosis obtained on the basis of a questionnaires has been satisfactory, in view of their low level of education.

In our opinion it is necessary to enhance health education on tuberculosis and improve activities within the families of tuberculosis cases, health education being constitutive factor for disease prevention.

Key words: tuberculosis, children severe forms, aggravating factors

În istoria naturală a tuberculozei (TBC) sunt recunoscute mai multe posibilități evolutive.

Infecția cu *M. tuberculosis* nu se soldează totdeauna cu apariția bolii, la transformarea acesteia în tuberculoză-boală au o contribuție importantă o serie de factori de risc legați de organismul infectat sau de condițiile economico-sociale defavorizante.

Primoinfecția tuberculoasă în evoluția sa se poate complica local, complicațiile fiind în acest caz în general benigne, dar consecutiv unor diseminări masive pe cale bronșică sau hematogenă pot să apară complicații grave care imprimă bolii o evoluție severă.

Sub vârsta de 5 ani, din cauza maturării incomplete a sistemului imunologic se înregistrează un risc crescut pentru diseminare cu consecințele amintite.²⁵

La copii există două perioade cu risc crescut pentru o evoluție severă, vârsta până la 2 ani când poate apărea tuberculoza miliară și meningita, respectiv vârsta adolescenței, vârstă la care se înregistrează trecerea spre forma de tuberculoză tip adult.^{25,26}

Deoarece mediul spitalicesc constituie ambianța cea mai adecvată pentru cunoașterea de către bolnav a bolii, studiul nostru a fost efectuat pe pacienți spitalizați pentru tuberculoză.

Scopul studiului a fost analiza cazurilor cu evoluție gravă la copiii cu tuberculoză confirmată în perioada 2000-2005, din Targu- Mureș, factorii de risc asociați bolii care ar fi putut contribui la o asemenea evoluție, precum și cunoștințele aparținătorilor privind epidemiologia și prevenția tuberculozei, având în vedere rolul deloc neglijabil pe care familia îl are în acest sens.

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

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

³CSP Targu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie

Adresa de corespondență: Prof.dr. Monica Sabău, Disciplina de Epidemiologie Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr.38; 540139 Targu-Mureș, Tel. 0265.215551 / 197, 187; email: epidem@umftgm.ro

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a utilizat un studiu transversal folosind ca surse de date evidențele Dispensarului de Pneumoftiziologie Județean Mureș, foile de observație ale Clinicii de Pneumoftiziologie, precum și un chestionar emis aparținătorilor pacienți copii internați în perioada 2000-2005, cu forme grave de tuberculoză.

Din totalul de 355 cazuri de tuberculoză la copii, înregistrate în perioada 2000-2005, 100 cazuri au avut evoluție gravă (28,16%), din care au fost analizate 63 cazuri, fiind investigați următorii factori de risc:

-legați de organismul infectat (cicatricea vaccinală, proveniența din focare active, sursele de germeni, boli asociate, infecția HIV/SIDA);

-generați de condițiile socio-economice (habitatul, alimentația, veniturile familiale, gradul de școlarizare și pregătire profesională al părinților).

În funcție de variabilele legate de persoană, lotul a avut următoarea structură:

-după sex: băieți 55,55%, fete 44,44%, raportul băieți/fete - 1,25

-după mediul de proveniență: din urban 48,25%, din rural 57,14%, raportul urban/rural - 0,75

-după vârstă:

sub 1 an - 1,58%

1-4 ani - 11,11%

5-9 ani - 31,74%

10-14 ani - 55,55% din cazuri

Principalele forme de boală cu evoluție severă au fost: formele extensiv cazeoase (bronhopneumonie, pneumonie, infiltrat escavat, cavernă primară); afectarea sistemului nervos central (meningoencefalită, meningită, abces cerebral); pleurezie serofibrinoasă cu ponderi cuprinse între 23,80% și 15,87%. În procente sub 10% s-au înregistrat pericardite, TBC

Tabelul I. Forme complicate severe de tuberculoză la copii

Forme de boală	Nr. total (%)	Din care (%)
Forme extensiv cazeoase	15	
• bronhopneumonie, pneumonie	(23,80)	10 (66,66)
• infiltrat escavat		4 (26,66)
• cavernă primară		1 (6,66)
Afectarea sistemului nervos central	12	
	(19,04)	9 (75,0)
• meningoencefalită		2 (16,66)
• meningită		1 (8,33)
• abces cerebral		
Pleurezie serofibrinoasă	10	
	(15,87)	
Adenopatie hilară bilaterală	5 (7,93)	
• perforată		4 (80,0)
Pericardită	8 (12,69)	
• serofibrinoasă		7 (87,50)
• purulentă		1 (12,50)
TBC osteoarticular	8 (12,69)	
• tip morbul Pott		4 (50,0)
• alte localizări		4 (50,0)
Pneumonie neescavată	4 (6,34)	
Tuberculoză miliară	3 (4,76)	

osteoarticular, TBC miliară, adenopatie hilară bilaterală perforată (Tabelul I)

Au fost prelucrate de asemenea datele obținute pe bază de chestionare emise aparținătorilor, fiind analizate datele a 26 chestionare corect completate.

Întrebările au vizat cunoștințele aparținătorilor privind:

- noțiunea de contagiu
- modalitățile de răspândire a bolii
- semnele de recunoaștere clinică a tuberculozei
- curabilitatea
- necesitatea administrării medicației în spital și durata optimă a tratamentului
- necesitatea controlului periodic
- prevenția tuberculozei, rolul vaccinării BCG, respectiv dacă cunosc antecedentele vaccinale ale copiilor

REZULTATE

Principalii factori posibil agravanți ai bolii înregistrați de noi au fost: proveniența din focare active de boală, contactul strâns și de lungă durată cu o sursă baciliferă, absența cicatricii vaccinale, boli asociate

Tabelul II. Factori de risc legați de organismul gazdă care pot influența evoluția gravă a bolii

Factori de risc	Nr. (%)
Cicatricea vaccinală	
• prezentă	27 (42,85)
• absentă	36 (57,14)
Proveniența din focare active	20 (31,74)
Sursa de germeni	
• cunoscută	42 (66,66)
o intrafamilială	27 (64,28)
o extrafamilială	5 (11,90)
• necunoscută	21 (33,33)
Contact cu sursa	
• permanent	33 (78,57)
• intermitent	7 (16,66)
• ocazional	2 (4,76)

Tabelul III. Boli asociate infecției tuberculoase

Boala	Nr. (%)*
Infecția HIV/SIDA	14 (22,22)
Infecții streptococice confirmate serologic și bacteriologic	13 (20,63)
Parazitoze	12 (19,04)
Rahitism	10 (15,87)
Infecții ORL	10 (15,87)
Retard psiho-motor	8 (12,69)
Hepatite	4 (6,34)
Anemie	1 (1,58)
Astm bronșic	1 (1,58)

* 27 cazuri (42,85%) asocieri de două sau mai multe afecțiuni

infecției tuberculoase (HIV/SIDA, infecții streptococice, parazitoze) (Tabelul II și III)

Referitor la infecția HIV/SIDA, pacienții cu infecție duală proveneau fie din familii (42,85%) fie din instituții de îngrijire, leagăne de copii, cămine sociale

Tabelul IV. Tuberculoza și infecția HIV/SIDA la copil

Parametri urmăriți	Pondere
Infecție duală (TBC și HIV/SIDA)	
• jud Mureș (2000-2005)	16/355 (4,77%)
• lotul în studiu	14/63 (22,22%)
Proveniența copiilor cu infecție HIV/SIDA	6/14 (42,85%)
• din familii	5/14 (35,71%)
• din colectivități	3/14 (21,42%)
• polispitalizați	
Contaminarea în infecția HIV/SIDA	8/14 (57,14%)
• tratamente parenterale	0
• transmitere mamă-copil	6/14 (42,85%)
• cauze neelucidate	

(35,71%). Contaminarea s-a realizat în peste jumătate din cazuri (57,14%) pe cale parenterală (Tabelul IV).

Din cele 14 cazuri, 11 erau copii HIV pozitivi, 3 aveau SIDA declarat.

Infecțiile HIV/SIDA s-au asociat cu bronhopneumonie și pneumonie cazeoasă, infiltrat escavat, tuberculoză miliară, adenopatie hilară bilaterală perforată, morbul Pott.

Prelucrarea datelor obținute prin chestionarea a 26 aparținători demonstrează cunoștințe mulțumitoare ale acestora privind boala, tratamentul și prevenția. Astfel, 65,38% dintre ei cunoșteau boala pentru care a fost internat copilul, 1/3 au menționat cel puțin una din modalitățile de răspândire a bolii (preponderent cea aeriană), mai mult de jumătate cunoșteau cel puțin două semne de recunoaștere clinică a bolii. Este recunoscută necesitatea instituirii unui tratament specific (65,38%), și administrării medicației într-o unitate spitalicească de profil. Au fost mai nuanțate răspunsurile privind durata tratamentului: „până se simte copilul bine” în 26,92%,

„cât timp indică medicul” în 53,82%, în 19,23% nu s-a răspuns la această întrebare sau au afirmat că „nu știu”.

Este important faptul că o mare majoritate a respondenților au încredere în tratamentul administrat.

Am remarcat cunoștințe mulțumitoare privind prevenția bolii ținând cont de nivelul scăzut de școlarizare și pregătire profesională a aparținătorilor (23,80% fără nici o pregătire, 25,38% doar 3-4 clase). Jumătate din respondenți au acceptat că tuberculoza este o boală ce poate fi prevenită, 57,69% au admis vaccinarea ca modalitate de prevenție, în schimb doar 1/3 au cunoscut antecedentele vaccinale ale copilului (Tabelul V).

Întrebările referitoare la condițiile economico-sociale au reliefat faptul că aceste condiții sunt factori dinamizatori ai procesului tuberculos, 25,39% din familii nu aveau nici un venit, 50,79% un venit scăzut sau foarte scăzut, 74,60% locuiesc în condiții insalubre,

Tabel VI. Factori de risc generați de condițiile socio-economice

Variabile		Nr. (%)
Locuință insalubră		47 (74,60)
Nr. persoane /cameră	1 cameră la 3-5 persoane	32 (50,79)
	2 camere la 3-4 persoane	10 (15,87)
	2 camere la 5-7 persoane	15 (23,80)
	2 camere la 8 și peste 8 persoane	6 (9,52)
Venituri familiale	fără venituri	16 (25,39)
	scăzut	32 (50,79)
	mediu	15 (23,80)
Locul de muncă al părinților	fără	19 (30,15)
	temporar	15 (23,80)
	permanent	23 (36,50)
	șomeri	6 (9,52)
Alimentație insuficientă		22 (34,92)
Gradul de pregătire al părinților	fără pregătire	15 (23,80)
	4 clase	16 (25,39)
	8 clase	14 (22,22)
	12 clase	10 (15,87)
	facultate	0
	nu este precizată	8 (12,69)
	pregătirea	

în 49,20% densitatea de persoane pe cameră este mare. (Tabelul VI).

DISCUȚII

Factorii de risc declanșatori sau dinamizatori care ar fi putut influența evoluția gravă a tuberculozei, respectiv apariția unor complicații țin atât de organismul infectat, cât și de mediul ambiental.

Sursa de germeni a fost precizată în peste 66% din cazuri, cea intrafamilială fiind preponderentă. Acest lucru are o importanță deosebită cu atât mai mult cu cât incidența baciliferilor, principala fracțiune contagioasă

Tabelul V. Cunoștințele aparținătorilor privind aspectele epidemiologice ale bolii

Probleme abordate	Răspunsuri (%)		
	da	nu	nu știu
Semne de recunoaștere clinică a bolii	53,84	-	46,15
Modalități de transmitere	34,61	-	65,38
Tratament			
• necesitatea tratamentului	65,38	15,38	19,23
• necesitatea efectuării tratamentului în spital	61,53	19,23	19,23
• încrederea în medicația administrată	65,38	34,61	-
Prevenția			
• este posibilă prevenția tuberculozei	50,0	0	50,0
• vaccinarea BCG ca modalitate de prevenție	57,69	15,38	26,92
• antecedentele vaccinale ale copilului	38,46	15,38	46,15

a surselor de infecție este mare în arealul nostru, variind în ultimii ani între 55,5% și 82,8%.^{1,17} În consecință, „oferta bacilară a adulților” și contactul permanent al copiilor cu sursele bacilifere (78,57%) au fost corelate cu apariția formelor severe de boală, constituind factori de risc agravanți.

Alte date din literatura de specialitate menționează că 2/3 din copiii cu tuberculoză urmăriți, au avut un contact permanent cu sursa contagioasă.^{13,14}

Deși capacitatea protectivă a vaccinului BCG este mai scăzută decât a altor vaccinuri, eficacitatea vaccinală variind între limite foarte largi, de la 0% la 70-80%^{1,6,7,16,19,23}, vaccinarea BCG, favorizează menținerea unui echilibru în multiplicarea *M. tuberculosis* la nivelul situsului primoinfecției și previne diseminarea limfatică și hematogenă astfel, vaccinarea BCG reduce riscul de meningită și tuberculoză miliară cu 45-90% și mortalitatea cu 6%.^{2,26} Din acest motiv, în țări cu incidență ridicată a tuberculozei la copii, cum este și țara noastră, vaccinarea BCG se efectuează imediat după naștere^{22,24}, vaccinarea făcând parte din Planul Național de Imunizări.²⁷

În studiul nostru 42,85% din copiii cu forme severe de boală aveau cicatricea vaccinală.

Un impact nefavorabil asupra evoluției tuberculozei l-au avut și afecțiunile asociate sau supraadăugate bolii, infecțiile streptococice și parazitare având frecvențe ridicate (20,63% respectiv 19,04%), plasându-se după infecția HIV/SIDA (22,22%).

Infecția HIV/SIDA reprezintă nu numai un factor de risc pentru apariția tuberculozei (RR=4-6) prin faptul că deficitul imunitar indus de această infecție permite dezvoltarea bacilului tuberculos, dar este și un factor agravant al evoluției tuberculozei ca boală.¹⁰ Acest fapt este reflectat și în materialul nostru, respectiv și în alte cercetări din aceeași zonă^{2,5,9,14} care evidențiază în cazul infecției duale (TBC/SIDA) apariția unor complicații de tip pneumonie cazeoasă, tuberculoză miliară, adenopatii hilare bilaterale, pleurezii.

Infecția tuberculoasă ocupă în țara noastră unul din principalele locuri în structura etiologică a infecțiilor oportuniste la copii cu infecție HIV/SIDA.^{3,9,11,12,13}

O pondere ridicată (34,61%) din cei 130 copii HIV (+) urmăriți de Chiriac³ în perioada 1997-2000, au avut și tuberculoză, formele clinice severe prezentau un deficit imunitar marcat în 44,4% (CD4 sub 200 mmc), letalitatea înregistrată la aceste cazuri a fost de 15%.

Tuberculoza la rândul ei influențează negativ mersul infecției HIV/SIDA, agravează imunosupresia și prin aceasta scade foarte mult șansele de supraviețuire ale pacienților.^{20,24}

Factorii socio-economici, de habitat și alimentari defavorizând cresc riscul de transformare a infecției în boală, dar în același timp pot fi factori agravanți ai bolii, mai ales în cazurile diagnosticate tardiv.⁴ Este uneori destul de greu de a preciza în care din aceste două circumstanțe au intervenit. Pe de altă parte este dificil de a cuantifica statusul socio-economic, neexistând

criterii uniforme de apreciere.¹⁰ Studiile care au abordat relația tuberculoză – status socio-economic au fost mai ales studii ecologice, care apreciau indicatorii socio-economici la nivel populațional și mai puțin la nivel individual.²¹

Factorii socio-economici nu pot fi separați de factorii legați de macroorganism, tuberculoza este o boală multifactorială în care mediul ambiental interacționează cu factorii organismului gazdă.¹⁰

Cunoașterea factorilor de risc care pot transforma o infecție în boală sau pot agrava evoluția bolii trebuie cunoscuți, evitați, respectiv înlăturați.

Educația pentru sănătate a populației generale are o orientare preponderent prevențională și poate contribui la reducerea incidenței tuberculozei precum și la reducerea ponderii cazurilor complicate-severe. Se impune corectarea unor lacune în cunoștințele populației generale, în special ale tinerilor¹⁸ și ale familiilor în care se înregistrează cazuri de tuberculoză.

CONCLUZII

Incidența ridicată a tuberculozei la segmentul populațional 0-14 ani din județul Mureș este dublată de o pondere deloc neglijabilă (28,16%) de cazuri cu evoluție severă, pe primele locuri plasându-se: formele extensiv cazeoase (bronhopneumonie pneumonie, infiltrat escavat, cavernă primară); afectarea sistemului nervos central (meningoencefalită, meningită, abces cerebral); pleurezie serofibrinoasă.

Existența unor surse bacilifere-adulți, contactul permanent cu sursa de germeni, lipsa cicatricii vaccinale, boli asociate (infecția HIV/SIDA, infecțiile streptococice, parazitotozele) au fost principalii factori de risc cu impact agravant asupra evoluției bolii.

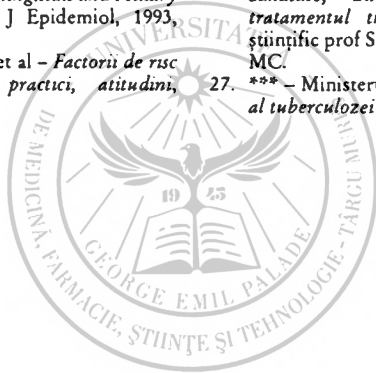
Cunoștințele aparținătorilor privind boala pentru care copiii au fost spitalizați sunt moderate dar mulțumitoare, având în vedere că, jumătate din respondenți au avut un nivel scăzut de pregătire.

Efortul medicilor curanți de a lămurii cu pacienții sau aparținătorii lor problemele legate de tuberculoză, trebuie susținut prin campanii de comunicare-educare în rândul populației generale, educația pentru sănătate fiind o componentă esențială în prevenția tuberculozei.

BIBLIOGRAFIE

- BRUMBOIU MARIA I, BOCSAN IS – Vaccinarea cu BCG, în: Vaccinuri și vaccinări în practica medicală, Ed Med Univ „Iuliu Haieganu” Cluj Napoca, 2005, 70-75.
- CHE D, CAILHOT J, CAMPESE C et al – *Epidemiology of tuberculosis among children immigrants in France*, Rev Med Respir, 2004, 21:272-278.
- CHIRIAC C, PASCU M, GABOR M et al – *Aspecte ale tuberculozei pulmonare în infecția HIV la copii*, Rev Med Farm (Tg Mureș), 2002, 48, supl.1:86.
- FARAH MG, MEYER HE, SELMER R – *Long term risk of tuberculosis among children immigrants in Norway*, Int J Epidemiol, 2005, 34:1005-1011.
- GABOR M, RUSNAC C – *Aspecte epidemiologice și clinico-biologice ale tuberculozei primare la cazurile cu infecție HIV depistate în Clinica de Pneumofiziologie, secția copii Tg Mureș*, Rev Med Farm (Tg Mureș), 2000, 46:279-281.
- GINSBERG MA – *What's new in tuberculosis vaccines?* – Bull WHO, 2002, 80:483-488.

7. GRAHAM CA, BREWER TF, BERKEI CS et al – *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature*, JAMA, 1994, 271:698-702.
8. JIMBOREANU G, IANOȘI ES – *Tuberculoza, micobacteriozele atipice*, Ed Univ "Petru Maior" Tg Mureș, 2004.
9. JIMBOREANU G, GABOR M – *Tuberculoza asociată infecției HIV/SIDA în județul Mureș (1994-1999)*, Pneumologia, 2001, 50:79-84.
10. LEINHARDT C, FIELDING K, SILLAH JS et al – *Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa*, Int J Epidemiol, 2005, 34:914-923.
11. MARICA C, DIDILESCU C – *Impactul surselor contagioase de tuberculoză pulmonară asupra riscului de îmbolnăvire la copii în municipiul București*, All XV-lea Congres Național de Pneumologie, Poiana Brașov, octombrie 1999, Pneumologia, 1999, XLVIII, 3:231.
12. MIHĂILESCU P, MURGOCI GH – *Epidemiology of tuberculosis associated with AIDS in children in Romania*, Tuberc and Lung Disease, 1994, 475:11-58.
13. MURGOCI GH, OLGA ANASTASATU – *Complicațiile pulmonare apărute în cursul infecției HIV la copil*, Pneumoftiziologia, 1997, XLVI:39-44.
14. Răduță Mihaela – *Măsurile profilactice în focarul de tuberculoză*, Pneumologia, 2001, L:159-166.
15. RADUȚĂ MIHAELA – *Copilul în focarul de tuberculoză*, Pneumologia, 2002, LI:26-32.
16. RODRIGUEZ LAURA C, DIWAN VK, WHEELER J – *Protective effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis*, Int J Epidemiol, 1993, 22:1154-1158.
17. SABĂU M, DANILA M, JIMBOREANU G et al – *Factorii de risc asociați tuberculozei: cunoștințe, practici, atitudini*, Pneumologia, 2003, 52:167-171.
18. SABĂU M, TARCEA M, PATRAULEA M et al – *Prevenția tuberculozei prin acțiuni de informare-educare a adolescenților și adulților tineri*, Rev Med Farm (Tg Mureș), 2005, 51:139-144.
19. SABĂU M, BACĂREA V, TARCEA M et al – *Evaluarea eficacității vaccinale în boli controlabile prin vaccinare în jud. Mureș*, Rev Med Farm (Tg. Mureș), supl 2005, 51:185.
20. SANCHEZ-PEREZ HJ, FLORES-HERNANDEZ JA, JANSÁ JM – *Pulmonary tuberculosis and associated factors in areas of high levels of poverty in Chiapas, Mexico*, Int J Epidemiol, 2001, 30:386-393.
21. SHOEMAN JH, WESTAWAY MS, NETHLING A – *The relationship between socio-economic factors and pulmonary tuberculosis*, Int J Epidemiol, 1991, 20:435-440.
22. STARKE JR, CONNELLY KK – *Bacille Calmette-Guerin vaccine*, in: Plotkin SA, Mortimer EA Eds, Vaccines 2nd Ed, Philadelphia: WB Saunders, 1994, 439-473.
23. WANG L, TURNER MO, ELWOOD RK et al – *A meta analysis of the Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculine skin test measurements*, Thorax, 2002, 57:804-809.
24. *** – WHO. *Expanded Programme of Immunization, Childhood TB and BCG Vaccination*, BCG-gateway to Epi, Geneva 1999.
25. *** – *Pediatric Tuberculosis Collaborative Group targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents*, Pediatrics, 2004, 114:1175-1201.
26. *** – *Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate, București, Ghid pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii*, 2005, coordonator științific prof Stoicescu P, coordonator program dr Dinescu MC.
27. *** – *Ministerul Sănătății, Programul Național de control al tuberculozei 2005-2010*, București, 2006.



Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică: asasinul misterios

S. Micu¹, D. Dobreanu²

Moartea subită cardiacă a tinerilor cu cord normal amprentează în mod particular nu doar familia, comunitatea ci și întreg corpul medical. Una dintre cauze este tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, putând induce ca primă manifestare sincopă, palpitații sau moarte subită. Cheia diagnosticului este testul de efort sau înregistrarea Holter, care documentează pazele de tahicardie ventriculară polimorfă induse de exercițiul fizic sau stres. Terapia de bază este betablocada în doze maxime, deși un număr important de pacienți nu pot fi protejați decât prin implant de defibrilator.

Cuvinte cheie: tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică, cord normal, moarte subită

The sudden cardiac death of young people with normal hearts particularly deeply impresses not only the family, the community, but the all medical staff. One of the causes is the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia which can induce as a first manifestation syncope, palpitations and sudden death. The diagnostic clue is a stress test or a Holter registration which documents the episodes of polymorphic ventricular tachycardia induced by stress test or physical exertion. The base therapy is beta blockers in maximal doses, although a lot of patients can be protected only by an implantable defibrillator.

Key words: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, normal heart, sudden death.

Moartea subită cardiacă rămâne evenimentul major și adesea implacabil cu care se confruntă nu doar cardiologul ci oricare persoană implicată în practica medicală. În pofida imenselor rezultate obținute în direcția prevenției și terapiei, acest eveniment păstrează caracteristicile unei forțe imprevizibile și incomplet cunoscute. Manifestarea sa în universul bolnavilor cardiaci și nu numai, deși înspăimântătoare, îmbracă forma unei potențiale prezențe. Atunci când însă lovește pe cei fără nici cele mai sumare antecedente cardiace (5-10% din cazuri)¹, copii sau tineri, se transformă într-o entitate șocantă și devastatoare.

Actorul uneia dintre aceste situații este tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, caracterizată prin tahicardie ventriculară, sincopă și moarte subită cu caracter familial sau sporadică, în absența anomaaliilor structurale ale cordului, a celor electrolitice sau metabolice, a aportului drogurilor/medicației¹² și în absența oricăror anomalii ECG. În prezent caracterul său de boală aritmogenă genetică (mutații în gena receptorului cardiac de rianodină) este tot mai mult o realitate dovedită.¹¹

Sincopa, declanșată de efort sau emoții, este adesea prima manifestare a bolii, deși moartea subită nu este o

raritate la pacienți asimptomatici în prealabil. Deși descrisă cu precădere la copii, debutul la vîrste de peste 20 de ani nu este exclus.¹¹ Aspectul ECG de repaus este normal dar efortul induce, alături de aritmii atriale, extrasistolie ventriculară izolată, bigeminism ventricular și ulterior, pe măsura ce efortul continuă, pase de tahicardie ventriculară nesuștinută și suștinută, adesea cu aspect bidirecțional sau polimorfic.¹¹ Medicația antiadrenergică reprezintă baza terapiei¹⁰, amiodarona și antiaritmicele clasei I fiind inefficiente. În circa 40-70 % din cazuri însă controlul aritmiei nu poate fi atins cu varianta optimă a medicației, evoluția către moarte subită nefiind o raritate (24%).¹² Acești pacienți devin candidați pentru un cardioverter-defibrilator.^{12,10}

Prezentare de caz. Un pacient în vîrstă de 31 ani, sex masculin, este referit serviciului nostru după un episod sincopal survenit în timpul unui efort mediu (mers în pas alert circa 5 minute); examenul clinic ce a succedat sincopa a decelat o tahiaritmie neregulată autolimitată, interpretată drept fibrilație atrială dar nedocumentată electrocardiografic (ECG).

Anamneza pacientului înscris numai episoade de palpitații cu ritm rapid, autolimitate, debutate de circa 3 ani, documentate ECG drept tahiaritmie cu QRS îngust, 215/min, interpretată drept tahicardie supraventriculară.

¹Centrul Cardiologie Intervențională, IBCVT Targu-Mures

²Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Targu-Mures

Adresa de corespondență: Sorin Micu, Cardiologie Intervențională, IBCVT Targu-Mures, Str.Gh. Marinescu nr.50

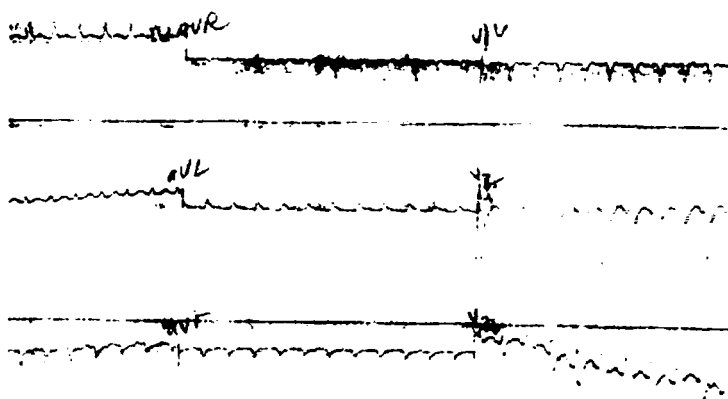


Figura 1. Tahicardie cu QRS îngust 215/min.

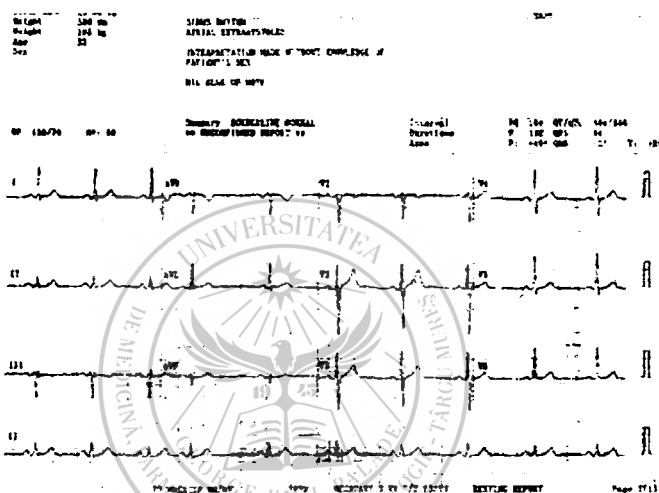


Figura 2. Ecg de repaus normal

Terapia cu betablocant recomandată este întreruptă de pacient după câteva luni. Episoadele tahiaritmice se mențin sporadic, autolimitate, simptomatice doar prin palpitații. Sincopa menționată anterior este primul episod de acest tip. Restul antecedentele personale, precum și cele heredo-colaterale nu menționează elemente importante.

Examenul clinic al pacientului de 103 kg și 177 cm nu aduce date suplimentare, cu excepția surplusului ponderal. Datele de laborator de rutină sunt normale. Electrocardiograma de repaus este de asemenea normală (Figura 2)

Examinarea ecocardiografică Doppler flux color transtoracică nu prezintă modificări.

Testul de efort pe covor rulant, protocol Bruce, relevă în primul minut de efort pase autolimitate de tahiaritmie cu QRS îngust, cu frecvența de circa 190/min, aspectul fiind asemănător cu cel al tahiaritmiei documentate anterior (Figura 3).

Continuarea efortului produce în minutul 3 de la debut pase de tahicardie ventriculară polimorfă nesustținută autolimitată, alături de extrasistolie ventriculară

monomorfă și polimorfă frecventă, cuplete ventriculare precum și extrasistolie atrială (Figura 4 și 5).

Efortul este oprit la atingerea frecvenței de 90% din cea maximală (171/min), după 8 minute de efort.

Înregistrarea Holter 24 ore documentează de asemenea extrasistolie ventriculară polimorfă și tahicardie ventriculară nesustținută recurentă atât diurne cât și nocturne, precum și extrasistolie atrială și tahiaritmie atrială neregulată nesustținută (Figura 6).

Studiul electrofiziologic a exclus prezența unei căi accesorii iar stimularea ventriculară dublu site - apex de ventricul drept și tract de ejeecție, cu 2 cicluri de bază (400, 500 msec), cu 1-3 extrastimuli decrementați pînă la perioada refractară ventriculară, ca și stimularea burst 300 msec în aceleași locuri nu au indus aritmii ventriculare.

Interpretându-se cazul drept o tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică, se începe terapia cu betablocant (metoprolol), cu creșterea treptată a dozelor pînă la cea maxim tolerată (400 mg/zi).

Repetarea testului de efort, cu același protocol, sub medicație, cu atingerea a 77% din frecvența maximală

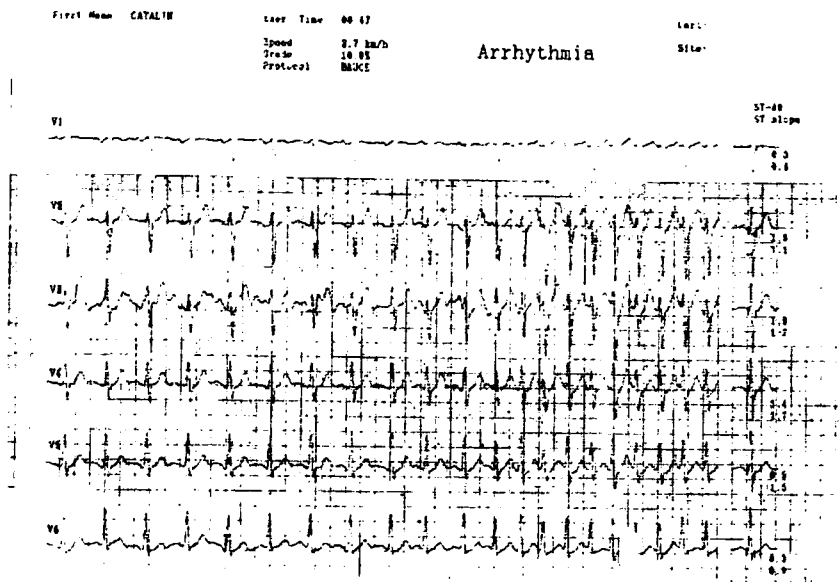


Figura 3. ECG de efort, minutul 1, pase de tahicardie cu QRS îngust asemănătoare cu cele spontane



Figura 4. ECG efort, minutul 3, extrasistolie atrială și extrasistolie ventriculară monomorfă și polimorfă

(146/min) documentează doar extrasistolie ventriculară monomorfă izolată.

Evoluția în următoarele 15 luni, sub medicația constantă cu 300 mg metoprolol pe zi, înscris episoade de palpații autolimitate, fără sincop.

Evaluarea prin test de efort la 3 și respectiv 15 luni, sub medicația betablocantă, nu a mai documentat aritmii ventriculare iar cea Holter 24 ore la 12 luni a demonstrat doar pase de aritmii atriale nesuținute.

DISCUȚII

Prin definiție, tahicardia ventriculară polimorfă este o formă de tahicardie cu modificarea neregulată a morfologiei și axei complexelor QRS. Deși de obicei tahiaritmiile ventriculare apar pe fondul unor afecțiuni cardiace de substrat, circa 15% dintre tahicardiile ventriculare și 10% dintre fibrilațiile ventriculare sînt notate la pacienți cu "cord normal".¹³ Vorbim despre un "cord normal" cînd sunt normale: anamneza (inclusiv absența drogurilor aritmogene, care pot îmbrăca și

forma antiaritmicele, antidepresivelor triciclice, antibiotele de tip eritromicină sau a altor macrolide, antihistaminelor cu sau fără antifungice de tip "conazol", alcoolului, cocainei, heroinei,¹ ca și anorexia nervoasă sau bulimia extremă⁸, datele de laborator (exceptând creșterea valorilor enzimactice sau a hipokaliemiei tranzitorii catecolamin-induse postresuscitare), electrocardiograma și testul de efort, monitorizarea Holter 24 ore, ecocardiografia, cateterismul cardiac, coronarografia, angiografia de ventricul stâng și drept, studiul electrofiziologic.¹ Limitele acestei definiții sunt depășite de spasmul coronarian pe fondul unor coronare angiografic normale, displazia aritmogenă focală de ventricul drept, conducerea atrioventriculară suprafacilitată (cu sau fără căi accesorii inaparente pe electrocardiograma de suprafață)¹⁴ ca și de forme subclinice sau nediate diagnosticate de boli aritmogene care eludează diagnosticul clinic până la manifestarea absolut neașteptată prin moarte subită.^{10,11} Mutații în genele care codifică proteinele ce controlează excitabilitatea cardiacă generează unul din substraturile așa-numitelor aritmii "idiopatice".¹⁰ Pacientul descris de noi satisface criteriile "cordului normal" din punct de vedere al anamnezei, laboratorului, electrocardiografei de repaus, ecocardiografiei; date fiind vârsta, absența factorilor de risc precum și datele precedente, am considerat drept neindicată evaluarea prin coronarografie și cateterism cardiac.

Deși în principal tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică afectează copiii, au fost descrise suficiente cazuri și la adulți. Potrivit anamnezei, pacientul descris acuză palpații nedocumentate încă de la vârsta de 20 de ani.

Debutul se face de obicei prin sincopă (79%), aceasta fiind cheia diagnosticului clinic atunci când este indusă de efort sau activare simpatică; sincopa de efort a fost cea care a declanșat evaluarea amănunțită și în cazul nostru. Cu toate acestea sincopa la tineri este adesea atribuită evenimentelor vasovagale sau neurologice, sau este confundată cu cea din "sindromul QT lung cu interval QT normal" (circa 30% dintre pacienți), întârziind astfel diagnosticul cu intervale de ani.^{10,11} Indiferent de cauza sa, probabil sincopa ar trebui să atragă atenția și în simptomatologia tinerilor în general, întrucât poate precede moartea subită în 14% din cazuri.⁶

Mai rar debutul se manifestă sub forma palpațiilor, a presincopelor sau chiar cu absența oricăror acuze premonitorii prin moarte subită (7%).⁹ De altfel aritmiile maligne induse de efort și stress (tahicardia ventriculară bidirecțională, tahicardia ventriculară polimorfă, fibrilația ventriculară catecolaminergică) apărute pe fondul cordurilor normale structurale par a fi variante fenotipice ale aceiași afecțiuni¹⁰ iar 10-25% dintre episoadele de moarte subită în populația generală sînt legate de efort⁷ iar 6% de emoții.⁵

Obezitatea poate fi o condiție comorbidă a morții subite la tineri cu cord normal, probabil datorită dezechilibrului vegetativ care include diminuarea activității parasimpaticului.² Potrivit descrierii, pacientul nostru era obez, cu un IMC de 33.

Antecedentele de familie sînt prezente în 30% din cazuri sub forma sincopelor sau a morții subite.⁷

Există date recente care sugerează că forma familială a bolii este la bază o afecțiune genetică ce implică cromozomul 1q42-q43 sau 1q31-21, alături de mutații ale genei receptorului de rianodină (hRyR2), care cresc sensibilitatea la ionii de calciu și eliberarea acestora din reticulul sarcoplasmic.¹⁰ Astfel apar aritmiile asemănătoare cu cele din supraîncărcarea cu calciu și cu postdepolarizările tardive din supradrozajul digitalic. Ca urmare apariția postdepolarizărilor tardive cu activitate trigger generează tahicardie ventriculară. Acestea explică eficiența verapamilului în anumite forme familiale ale bolii. Nivelul de efort susținut mai mare precum și imaturitatea tranzitorie normală în primii ani de viață a receptorului de rianodină, care poate anula efectele hipersensibilității exagerate ale acestuia, explică debutul după copilarie. Se consideră că apariția sincopei este mai precoce în formele cu mutații ale genei receptorului de rianodină iar decesul acestor pacienți are loc până la atingerea vârstei adulte. Pe de altă parte, numărul relativ redus de adulți descriși poate fi legat de sedentarism, limitarea voită a efortului pentru a limita sincopale, supraviețuirea doar a formelor benigne.

Delimitarea pe sexe atribuie sexului feminin forma fără modificări genetice, mai benignă, bărbații fiind mai adese victime precoce ale formei genetice. În principiu, moartea subită la tineri este apanajul dominant al sexului masculin.⁸ De altfel letalitatea nu diferă în general în cele două forme menționate, fiind diferit doar momentul decesului. Nu este de neglijat evaluarea rudelor, cel puțin prin test de efort și/sau Holter, întrucât pot exista purtători de gene modificate care prezintă de asemenea aritmii maligne induse de efort dar mute clinic.¹⁰ Pacientul relatează că fiul său, în vârstă de 6 ani, acuză palpații rapide și transpirații profuze la eforturi obișnuite, nefiind evaluat până în prezent. A nu se uita că circa 16% dintre tinerii care mor subit au antecedente de familie de moarte subită.⁸

ECG de repaus este prin definiție normal, inclusiv intervalul QT, fără anomalii de ST sau T, fără unda epsilon, existând situații în care este descrisă bradicardia sinusală.² ECG de repaus și în cazul nostru a fost absolut normal. Nu rar (26%) se poate documenta însă tahicardia ventriculară pe electrocardiograma de repaus.

Elementul distinctiv este apariția reproductibilă (100%) a tahicardiei la efort sau stres, fără prelungirea intervalului QT¹⁴ sau modificări de ST-T înainte de debutul aritmiei, făcând astfel diferența cu sindromul QT lung sau sindromul Brugada. Intervalul de cuplaj și pattern-ul de inducție diferă de asemenea și de cel al variantei de torsade de vîrf cu cuplaj scurt.

La efort secvența reproductibilă de evenimente este descrisă de apariția aritmiilor atriale și a extrasistolelor ventriculare pe măsură ce crește frecvența cardiacă, urmate de salve de tahicardie ventriculară monomorfă sau bidirecțională, care se transformă în episoade de tahicardie ventriculară polimorfă. Acesta a fost și pattern-ul demonstrat de cazul nostru la efort.

Efortul induce peste 2 tipuri de morfologii de QRS, în mai mult de 3 băți consecutive,¹² deși au fost descrise și cazuri de tahicardie ventriculară adrenergică cu aspect de bloc de ram stâng cu ax inferior.⁴ Majoritatea episoadelor sînt nesușinite (circa 70%), dar pot fi și susținute, cu degradare la fibrilație ventriculară. Aceasta poate fi indusă și direct de către efort. Oricum, se apreciază că sincopa nu apare la efort decât în combinație cu fibrilație ventriculară.¹²

Monitorizarea Holter documentează tahicardiile ventriculare în circa 69% din cazuri, servind și pacientului descris la documentarea paselor de tahicardie ventriculară polimorfă nesușinită.

Electrocardiograma de înaltă rezonanță este normală iar stimularea programată ventriculară nu induce aritmii, sugerând astfel automatismul prin sensibilizare la catecolamine ca mecanism aritmogen¹², deși nu pot fi excluse conducerea aberantă de la un focar unic sau mecanismul trigger. Nici în cazul nostru evaluarea electrofiziologică cu protocol complet ventricular nu a reușit inducerea de aritmii ventriculare.

Terapia de elecție este betablocada. Se optează pentru dozele maxim tolerate, reevaluîndu-le periodic prin teste de efort și monitorizări Holter, pentru a confirma faptul că atingerea gradului de tahicardie sinusală care precede debutul aritmiilor nu mai este obținut. Cu toate acestea s-au descris decese subite și în pofida betablocadei, întrucât aceasta ar controla doar 40-70% dintre cazuri.^{11,12} Există chiar situații dramatice în care administrarea intravenoasă a propranololului a remis episoadele ireductibile, sincopale, de tahicardie ventriculară polimorfă doar parțial controlate de cardioversie, lidocaină, sulfat de magneziu.³ Opțiunea noastră a fost ca atare pentru betablocadă (400 mg metoprolol/zi), fără reapariția sincopelor sau a aritmiilor ventriculare la testul de efort, respective fără documentarea Holter ulterioară a aritmiilor ventriculare.

Verapamilul (încercat cu precădere în formele familiale),¹² respectiv antiaritmicele clasei I și amiodarona sunt relativ ineficiente în acest tip de aritmie. Mai mult, există observații că blocanții canalelor de sodium (mexiletina, disopiramida), chiar combinate cu betablocada, ar favoriza moartea subită,¹² deși concluzia nu este definitivă.

În cazuri izolate combinarea stimulării atriale permanente (necesitată de bradicardia sinusală de bază) cu betablocada a controlat episoade aritmice ventriculare polimorfe rebele la medicația antiaritmică uzuală și la betablocadă sau verapamil fără stimulare.⁹

Beneficiile cardioverter-defibrilatorului, combinat cu betablocadă, trebuie apreciate prin prisma efectelor proaritmice cauzate de stresul produs de șocurile adecvate sau nu, stres care poate fi un dezastru pentru acești pacienți atât de sensibili la catecolamine.¹⁴ Pe de altă parte aceasta pare a fi totuși cea mai bună opțiune, cel puțin pentru pacienții cu protecție inadecvată prin betablocadă (care sunt cel puțin 30%), deși o concluzie clară încă nu există. Ținând cont de factorii agravanți ai cazului nostru - sincopă, sex masculin, vîrstă, obezitate, persistența palpitațiilor în pofida medicației, propunerea noastră a inclus și implantul de defibrilator.

Prognosticul poate fi numit rezervat întrucît circa 24% dintre pacienți pot deceda în următorii 5-7 ani, în pofida betablocadei susținute, iar circa 50% dintre cei care au beneficiat de defibrilator au primit cel puțin un șoc motivat în primii doi ani.^{12,10}

Comentarii: Nu am evaluat pacientul prin analiză genetică și nici membrii familiei (respectiv fiul cu acuze de palpitații și transpirații) nu au fost evaluați, cel puțin clinic și prin test de efort. Nu am efectuat electrocardiograma de înaltă rezoluție. De asemenea, studiul electrofiziologic nu a fost repetat sub izoprenalină. Nu am adăugat evaluării coronarografia, datorită vârstei pacientului și absenței acuzelor sau factorilor de risc specifici, respectiv angiografia de ventricul drept sau stîng, în condițiile în care examenul ecocardiografic (repetat) a fost normal. Motivul neimplantării de defibrilator a fost exclusiv inaccesibilitatea la acesta.

BIBLIOGRAFIE

1. ****Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registries: Survivors of Out-of-Hospital Cardiac arrest with Apparently Normal Heart. Need for definition and Standardized Clinical Evaluation. *Circulation*, 1997;95: 265-272
2. CHUGH SS, KELLY KL, TITUS JL - Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*, 2000, 102: 649-654
3. DE ROSA G, DELOGU AB, PIASTRA M, ET AL - Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: successful emergency treatment with intravenous propranolol. *Pediatr Emerg Care*. 2004, 20: 175-177.
4. DRAGO F, VIGNATI G, AGOSTINO DA - Mid-term clinical condition and prognosis in adrenergic ventricular tachycardia in children with apparently normal hearts. *G. Ital Cardiol*. 1997, 27: 349-356
5. DRORY Y, TURETZ Y, HISS Y - Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*, 1991 68: 1388-1392
6. EISENBERG SJ, SCHNEIMAN MM, DULLET NK ET AL - Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 687-692
7. LEENHARDT A, LUCET V, DENJOY I, ET AL - Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation* 1995, 91: 1512-1519.
8. LIBERTHSON RR - Sudden death from cardiac causes in children and young Adults. *NEJM*, 1996, 334: 1039-1044
9. PEREZ-CASTELLANO N, RODRIGUEZ JC, MEDINA O, NIETO V - Benefit of pacing and beta-blockers in idiopathic repetitive polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12: 1304-1307.
10. PRIORI SG, NAPOLITANO C, MEMMI M ET AL. - Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2002, 106: 69 -74
11. PRIORI SG, NAPOLITANO C, SCHWARTZ PJ - Genetics of cardiac arrhythmias, in Braunwald Heart Disease, 7th edition, 2005, 693-695.
12. SUMIMOTO N, HARADO K, NAGASHIMA M, ET AL - Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70
13. VERGARA I, WHARTON JM - Ventricular tachycardia and fibrillation in normal hearts. *Current Opinion in Cardiology* 1998, 13: 9-19
14. VISKIN S, BELHASSEN B - Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1998, 41: 17-34

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszertészeti 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 Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

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

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

CONSIDERENTE ETICE

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

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

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

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o discetă (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 1), 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, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

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

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

Exemplu:

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

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, 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). Fotografiiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

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

