

MEDICINA INTERNĂ

COMITETUL REDACȚIONAL

Redactor-șef

Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor executiv

Prof. Dr. Ion Bruckner

Secretar de redacție

Conf. Dr. Dan Isacoff

Redactori:

Dr. Cristian Băicuș

Dr. Corina Homentcovschi

Dr. Ciprian Jurcuț

Dr. Octavian Pârnu

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovski

Prof. Dr. Dan Andronescu

Prof. Dr. Eduard Apetrei

Prof. Dr. Aurel Babeș

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

Prof. Dr. Miron Bogdan

Prof. Dr. Horațiu Boloșiu

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

Prof. Dr. Dan Cheța

Prof. Dr. Rodica Chiriac

Prof. Dr. Mircea Cintează

Prof. Dr. Tudorel Ciurea

Prof. Dr. Mihai Coculescu

Prof. Dr. Maria Covic

Prof. Dr. Radu Cristodorescu

Prof. Dr. Georgeta Datcu

Prof. Dr. Mircea Diculescu

Prof. Dr. Maria Dorobanțu

Prof. Dr. Ștefan Drăgulescu

Prof. Dr. D. D. Dumitrașcu

Prof. Dr. George Georgescu

Prof. Dr. Lia Georgescu

Prof. Dr. Dan Georgescu

Conf. Dr. Dan Andrei Gheorghe

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Prof. Dr. Mihai Grigorescu

Prof. Dr. Nicolae Hâncu

Conf. Dr. Alexandru Ince

Prof. Dr. D. D. Ionescu

Prof. Dr. Constantin Ionescu-
Târgoviște

Prof. Dr. Cezar Macarie

Conf. Dr. Gabriel Mircescu

Prof. Dr. Delia Mut-Popescu

Prof. Dr. Dan Nemeș

Prof. Dr. Nicolae Olinic

Prof. Dr. Dan Olteanu

Prof. Dr. Oliviu Pascu

Prof. Dr. Constantin Popa

Prof. Dr. Laurențiu M. Popescu

Prof. Dr. Eugen Popescu

Prof. Dr. Maria Rădoi

Prof. Dr. Carol Stanciu

Prof. Dr. Victor Stoica

Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

Conf. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Conf. Dr. Maria Șuță

Conf. Dr. Ștefăniță Tănăseanu

Prof. Dr. Coman Tănăseanu

Prof. Dr. Ioan Țintoiu

Prof. Dr. Gabriel Ungureanu

Prof. Dr. Marius Vintilă

Conf. Dr. Ana Maria Vlădăseanu

Prof. Dr. Mihai Voiculescu

Prof. Dr. Florea Voinea

Prof. Dr. Radu Voiosu

Editor:

BENETT MEDICAL

Publicitate:

Benett Medical - office@benett.ro

Tehnoredactare computerizată:

Ionuț Ceapă

Toate drepturile asupra acestei publicații sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă & Benett Medical ©2004

ISSN: 1220-5818

mononitron®

isosorbid - 5 - mononitrat

redă libertatea inimilor



Mononitron® reprezintă alegerea optimă în tratamentul și profilaxia anginei pectorale.

mononitron® EP 60mg

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.
Înainte de prescriere consultați informațiile complete disponibile la cerere.

sicomed®

S.C. SICOMED S.A.
0040 21 3047229
B-dul Theodor Pallady nr. 50
Sector 3, 032266
București, România

MEDICINA INTERNĂ
Volumul I, nr. 2, septembrie 2004

CUPRINS

I. EDITORIALE

Asemănări și diferențe. Cum se aplică ghidurile

Ion I. Bruckner 5

Tratamentul dislipidemiilor și al condițiilor patologice cardiovasculare asociate în lumina noilor recomandări NCEP-ATP III

Leonida Gherasim 7

II. REFERATE GENERALE

Dislipidemia din diabetul zaharat – factor de risc cardiovascular

Carmen Ginghină, Alina Cihodaru, B. A. Popescu, Ruxandra Jurcuț, E. Apetrei 13

Trombofiliiile ereditare

Mariana Rădoi, Ioana Agache, Diana Țiț 21

Esofagul Barrett

Oliviu Pascu 33

III. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Arteriopatia periferică simptomatică – factor de risc în evoluția la 2 ani a pacienților cu infarct miocardic acut trombolizat – studiu pe 72 de cazuri

Diana Țiț, Mariana Rădoi 39

Impactul diabetului zaharat asupra evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă

Adriana Gurghean, Anca Negrilă, Luminița Vărzaru, Dalia Manolache, Ion Bruckner 45

Audit asupra a două spitale universitare, Cardiff și București, privind tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Andrei-Dumitru Mărgulescu, Diana Benea, Ann Tweddel, Mircea Cintează, Dragoș Vinereanu 49

Studiu privind toleranța și eficiența tratamentului cu fluvastatin în pacienți dislipidemici

Leonida Gherasim 59

Relația dintre maladia tromboembolică venoasă și neoplazia nou depistată

Roxana Darabont, Alexandru Corlan 64

IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Tratamentul actual medicamentos al diabetului zaharat tip 2

Ioana Bruckner 69

V. PREZENTARE DE CAZ

Tumorile neuroendocrine. Abordare diagnostică și terapeutică

Dan Stănescu, Mirela Ciocîrlan, Mircea Diculescu, Mihai Ciocîrlan, Gabriel Becheanu, Adela Mihalcea, Mugur Grasu 77

VI. PUNCTE DE VEDERE

O falie a medicinei actuale

Ion I. Bruckner 85

VII. RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Lista reclamelor din acest număr 84

Flonidan[®]
loratadină

Soluția...



...pentru a ține alergia sub control

- Acționează rapid și eficient de la prima administrare
- Nu are efect sedativ
- Acționează la nivelul tuturor etapelor procesului inflamator de tip alergic
- Indicat pentru toate vârstele (de la 1 an)



ASEMĂNĂRI ȘI DIFERENȚE – CUM SE APLICĂ GHIDURILE

Ion Bruckner

Una din problemele majore ale practicii medicale moderne este cea a ghidurilor de diagnostic și tratament. Conținutul, forma de redactare, aplicabilitatea, sunt tot atâtea subiecte de controversă. De altfel, compararea, spre exemplu, a ghidurilor de tratament al hipertensiunii arteriale recent apărute, cel „american“ (AHA/ACC) și cel „european“ (ESC), denotă filozofii diferite – pragmatism american și dorința de exactitate europeană.

Dar cel mai delicat aspect rămâne însă cel al „implementării“. Între momentul apariției unei indicații noi într-un ghid, de regulă bazată pe ceea ce se definește ca o dovadă de gradul 1 – respectiv unul sau mai multe studii clinice controlate, randomizate sau o meta-analiză serioasă – și aplicarea ei trece o perioadă de timp uneori foarte mare.

Explicațiile invocate sunt multiple și comportă aspecte subiective și obiective, dependente de pacienți și de corpul medical. Cele subiective legate de bolnav pot fi lipsa de informare, negarea bolii, apatia, cultura în care a fost format. Dintre ele, unele reprezintă de fapt carențe ale activității de îngrijire (nu numai de către medic, ci de întregul personal care formează echipa de îngrijire), lipsei de educație terapeutică a bolnavilor și uneori chiar în grad de contraeducație: persoane laice sau, mult mai grav, prin mass media (diverse leacuri „minunate“, diverși „vindecători“ etc.). Cele subiective legate de medic sunt lipsa de entuziasm, rutina, lipsa de informație. Cele obiective țin de defecte de organizare, de transmitere a informației, lipsa de timp și mai ales lipsa de resurse.

Dacă barierele subiective pot fi depășite, nu prin măsuri coercitive, ci prin activitate educativă corectă și continuă, ceea ce cere timp (și motivație și prin lipsa acestora transformă o barieră subiectivă într-una obiectivă), cele obiective sunt mult mai greu de depășit și necesită intervenția elementelor extra medicale, din păcate deseori administrative și financiare. Neremunerarea activității educative, adresată atât pacienților, cât și medicilor, sub motivul imposibilității cuantificării ei reprezintă o astfel de barieră artificială, nemedicală, dar din păcate dureros de obiectivă.

Pentru a putea judeca și argumenta însă diversele discrepante este nevoie de date obiective privind aplicarea ghidurilor, de date comparative în acest domeniu.

Astfel de date oferă studiul publicat în acest număr al revistei de A. D. Mărgulescu și colaboratorii.

Autorii analizează comparativ îngrijirea bolnavilor cu infarct miocardic acut internați în două spitale universitare din țări cu fond cultural și posibilități materiale foarte diferite – Marea Britanie (University Hospital of Wales - Cardiff) și România (Spitalul Universitar de Urgență - București).

Recunoscând principala limită a studiului, perioada de timp scurtă de referință și în consecință numărul mic de pacienți incluși, autorii realizează o analiză deosebit de riguroasă a multiple aspecte de îngrijire a unui lot omogen de bolnavi: durata până la intervenția activă, tratamentul de revascularizare, tratamentul de fond și, evident, evoluția.

EDITORIALE

Diferențele observate relevă multiple aspecte privind funcționarea sistemului de sănătate, atât organizatoric cât și profesional.

Dacă vârsta medie nu este semnificativ diferită între bolnavii internați în cele două spitale, analiza factorilor de risc cardiovascular arată că unii sunt semnificativ mai evidenți în România (diabetul de 3 ori mai frecvent, hipertensiunea arterială de două ori), în timp ce alții prezintă diferențe nesemnificative (fumatul nesemnificativ mai frecvent în România, iar dislipidemia în Țara Galilor, cu mențiunea că ea este mai severă în România). Fondul ereditar este însă aparent mai favorabil în România (12,7% dintre pacienții cu istoric de cardiopatie ischemică, față de 43,4%). Aceste date subliniază importanța interrelației ereditate/mediu, precaritatea extinderii unor date între diferite populații și mai ales posibilitățile de prevenire a cardiopatiei ischemice în țara noastră.

Datele organizatorice ale tratamentului la bolnavii care au fost reperfuzați, cu mențiunea că procentul lor este semnificativ mai mare la spitalul din Cardiff (71,4 față de 43%), sunt similare – timpul de la debutul durerii la începutul tratamentului fiind egal, timpii intraspitalicești (camera de garda – UTIC și ușă-ac, adică de la intrarea în spital la începutul tratamentului iv) fiind mai scurți în România, iar timpul de la începutul durerii până la accesul la spital în Țara Galilor. Procentul mult mai mic de pacienți prezentați în timp util reperfuziei (bolnavi prezentați la peste 24 ore de la debutul simptomatologiei: 20,4% la București și 5,7% la Cardiff) și durata mai lungă a perioadei de ajungere la spital în România arată atât curențe în educația bolnavilor pentru solicitarea serviciilor medicale la începutul simptomatologiei specifice, cât și probleme de diagnostic precoce și transport care nu pot fi

atribuite numai particularităților urbane (transport dificil), ci și unor curențe de cunoștințe medicale la nivel primar și de organizare.

Reperfuzia a fost făcută numai cu streptokinază în București și în procent relativ egal cu streptokinază și tPA la Cardiff, ceea ce se explică prin rațiuni economice.

Tratamentul în fază acută arată o utilizare (probabil tradițională) mai mare a nitraților și anticoagularii în România, dintre care metode anticoagularea este probabil justificată (punct de vedere tradițional), iar antiagregantele sunt similar folosite.

Tratamentul la externare arată în România unele diferențe față de standardul optim de terapie (ghiduri) în sensul folosirii mai puțin a antiagregării și mai mult a tratamentului anticoagulant, folosirii mult mai frecvente a nitraților (rutina!) și folosirii mult mai rare a statinelor (defect educațional și economic).

Investigația este mai puțin agresivă în România, cu mult mai puțină electrocardiografie de efort (teamă) și investigație angiografică (justificat economic) ceea ce are ca urmare mai puțină revascularizare intervențională.

Evoluția, inclusiv mortalitatea, este însă similară în ambele locații (desigur cu mențiunea expresă a unei subevaluări, dat fiind numărul limitat de cazuri studiat).

Asemenea analize evidențiază particularități de practică medicală și permit o evaluare a cauzelor lor. În cazul de față se poate observa impactul factorului economic (subfinanțarea sistemului) în România (utilizare de streptokinază, deficit în efectuarea coronarografiei și angioplastiei), ca și importanța celui de educare a pacienților (și numai parțial a medicilor) tratamentul farmacologic în spital fiind practic similar și conform recomandărilor de practică optimă.

TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR ȘI AL CONDIȚIILOR PATOLOGICE CARDIOVASCULARE ASOCIATE ÎN LUMINA NOILOR RECOMANDĂRI NCEP-ATP III

Leonida Gherasim

Raportul NCEP (*National Cholesterol Education Program*) - ATP (*Adult Treatment Panel*) III a fost publicat în urmă cu peste 2 ani (mai 2002) și cuprinde recomandările de bază privind tratamentul dislipidemiilor și al condițiilor patologice cardiovasculare asociate acestora. Recomandările NCEP-ATP III se bazează pe rezultatele studiilor clinice mari, controlate, pe datele epidemiologice precum și pe alte cercetări care susțin aceste recomandări și care au fost făcute cunoscute până la data elaborării raportului.

Foarte recent (iulie 2004) a fost publicat raportul NCEP-ATP III actualizat cu rezultatele și implicațiile pentru tratament ale studiilor cu statine recent publicate. Raportul actual, ca și rapoartele NCEP-ATP anterioare, identifică colesterolul LDL (LDL-C) drept țintă principală (primară) a terapiei normocolesterolemiantă. În același timp rapoartele subliniază că tratamentul farmacologic și nonfarmacologic se aplică în raport cu categoriile de risc.

După algoritmul raportului actualizat, persoanele sunt alocate în 3 categorii de risc:

1. Boală coronară ischemică (BCI) definită și echivalente de risc pentru BCI;
2. Prezența de factori de risc (FR) multipli (≥ 2);
3. 0-1 FR.

În echivalentele de risc pentru BCI, în actualul raport au fost incluse manifestările clinice ale aterosclerozei noncoronare (boală arterială periferică [BAP], anevrismul de aortă abdominală și boala carotidiană – accident vascular cerebral [stroke], accident ischemic tranzitor [AIT] sau obstrucție carotidiană $>50\%$), diabetul, prezența a mai mult de 2 FR cu un risc total estimat la 10 ani $>20\%$ (scor Framingham).

Toate persoanele cu BCI definită sau cu echivalent de risc de BCI sunt incluse în categoria de risc înalt și obiectivul principal al terapiei hipolipemiantă a fost stabilit ca fiind scăderea LDL-C sub 100 mg/dl, fără să se precizeze o limită optimă pentru nivelul LDL-C. De altfel, ghidul NCEP-ATP III nu recomandă explicit o terapie hipolipemiantă la pacienții cu LDL-C <100 mg/dl (valori bazale sau sub tratament).

Algoritmul de tratament NCEP-ATP III a stabilit de asemenea în mod amănunțit recomandările de tratament pentru categoria de risc înalt, cu valori ale LDL-C ≥ 100 mg/dl și LDL-C ≥ 130 mg/dl, pentru categoria cu multipli (2+) FR cardiovasculari precum și pentru categoria 0-1 factori de risc cu risc total estimat $<10\%$ la 10 ani. În precizarea țintelor de LDL-C pentru categoria cu multipli (2+) FR, raportul recomandă utilizarea scorului de risc Framingham ($>20\%$, 10-20%, $<10\%$) care estimează riscul cardiovascular la 10 ani și influențează nivelul țintă de LDL-C.

Recomandările NCEP-ATP III publicate în 2002 își găsesc astăzi o largă aplicare în medicina practică și stau la baza a numeroase proiecte de cercetare pentru optimizarea tratamentului normolipemiant. De la publicarea NCEP-ATP III au mai fost publicate rezultatele a 5 studii clinice mari în care s-a utilizat tratament cu statine. Studiile aduc argumente suplimentare privind relația dintre nivelele LDL-C și riscul cardiovascular și prin rezultatele lor au implicații importante pentru managementul pacienților cu dislipidemii, în special pentru

pacienții cu risc cardiovascular înalt. Cele 5 studii sunt: HPS (*Heart Protection Study*), PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), ALLHAT-LLA (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Arm*), ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) și PROVE-IT - TIMI 22 (*PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*).

Rezultatele studiilor semnalate – îndeosebi HPS și PROVE-IT – precum și ale altor cercetări publicate după elaborarea NCEP-ATP III stau la baza unui amplu document cu implicații importante în managementul dislipidemiilor la diverse categorii de persoane cu grade variate de risc cardiovascular. Raportul „Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines“ a fost publicat în *Circulation* 2004, 110, 227-239 și are numeroase recomandări suplimentare față de NCEP-ATP III, extrem de importante pentru practica clinică. O parte din aceste elemente noi fac obiectul acestui comentariu.

Relația dintre nivelul seric al LDL-C și riscul de BCI: Studiile epidemiologice au arătat că nivelul colesterolului total (CT) se corelează continuu cu riscul de BCI pentru un spectru larg de valori ale colesterolului. Întrucât nivelul LDL-C se corelează înalt cu valorile CT, aceeași relație trebuie să existe între concentrația LDL-C și riscul de BCI. Deși asociația între LDL-C și riscul de BCI este continuă, ea nu este liniară: relația este curviliniară sau logaritmic liniară. Astfel, la orice nivel de LDL-C pentru o modificare de 1 mg/dl a LDL-C, modificarea riscului relativ de BCI este aceeași.

Studiile HPS și PROVE-IT au adus noi dovezi în sprijinul relației logaritm liniare între nivelul LDL-C și riscul cardiovascular, chiar pentru concentrații joase (extrem de scăzute). Astfel, în *Heart Protection Study* aproximativ 3500 din cei 20 536 de participanți incluși în studiu au avut LDL-C bazal sub nivelul țintă de 100 mg/dl înainte de inițierea tratamentului cu simvastatin (40 mg) sau placebo. La acest sublot reducerea medie a LDL-C a fost de la 97 mg/dl la 65 mg/dl sub tratament cu simvastatin; în același timp s-a realizat o reducere a evenimentelor cardiovasculare cu 25%, similar cu beneficiile obținute la pacienții cu LDL-C >100 mg/dl la debutul studiului. Rezultate practic similare s-au obținut la subgrupul pacienților cu diabet zaharat (aproximativ 5960 persoane, dintre care mai mult de jumătate nu aveau afecțiuni cardiovasculare concomitente) precum și la diabetici (aproximativ 2400) la care nivelul LDL-C pretratament a fost <116 mg/dl.

HPS a demonstrat astfel că reducerea LDL-C de la orice nivel de bază realizează reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu risc înalt.

Studiul PROVE-IT a întărit constatările HPS care au demonstrat că prin tratament cu statine se poate obține o reducere a riscului chiar pentru nivelele de LDL-C sub 100 mg/dl. Rezultatele studiului sunt o puternică verificare a ipotezei „lower the better“ pentru terapia hipolipemiantă la pacienții cu risc cardiovascular. Studiul și-a propus să determine dacă terapia intensivă de scădere a LDL-C reduce evenimentele coronariene majore, inclusiv mortalitatea, mai mult decât terapia standard, la pacienții cu risc înalt. Astfel, 4162 pacienți cu sindroame coronariene acute, cu CT aproximativ 200 mg/dl sau mai puțin, au primit timp de 2 ani atorvastatin 80 mg/zi sau pravastatin 40 mg/zi. După tratament, nivelul LDL-C sub atorvastatin a fost de 62 mg/dl în timp ce sub pravastatin nivelul LDL-C atins a fost de 95 mg/dl. La sfârșitul a 2 ani de tratament obiectivul primar compus (deces, infarct miocardic, angină severă, revascularizare și stroke) a fost redus cu 16% prin terapia cu atorvastatin 80 mg versus pravastatin 40 mg.

Rezultatele studiului PROVE-IT sugerează că o terapie mai intensivă de reducere a LDL-C reduce suplimentar evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu sindroame coronariene acute comparativ cu o terapie mai puțin intensivă (standard). Ca și în cazul tratamentului cu simvastatin 40 mg, tratamentul cu atorvastatin 80 mg a condus la aceste rezultate pentru valori atinse ale LDL-C mult sub 100 mg/dl, considerată valoare țintă a LDL-C de ghidul NCEP-ATP III.

„Ținta“ LDL-C <100 mg/dl este optimă pentru terapia hipolipemiantă la pacienții cu risc înalt? NCEP-ATP III stabilise pentru pacienții cu risc înalt reducerea LDL-C <100 mg/dl ca obiectiv primar al terapiei. În același timp, introdusese noțiunea de ținte secundare ale terapiei, ca de exemplu non HDL-C la pacienții cu trigliceride serice (TG) ≥ 200 mg/dl. Non HDL-C este cu aproximativ 30 mg/dl mai mare decât LDL-C și are potențial aterogen asociat cu prezența remnanților lipoproteici la pacienții cu nivele crescute de TG. Ghidul subliniașe de asemenea beneficiile creșterii HDL-C dar fără a preciza valoarea optimă pentru creșterea HDL în raport cu gradul de risc cardiovascular. Terapia „clasică“ adițională statinelor, fibrați sau acid nicotinic, crește HDL-C reducând astfel suplimentar riscul de BCI; Food and Drug Administration a aprobat de altfel combinația fixă statine – acid nicotinic.

Întrucât la pacienții cu risc înalt scăderea LDL-C <100 mg/dl rămâne obiectivul primar de tratament s-a ridicat problema dacă noile studii cu statine nu au adus date suplimentare privind această țintă. Din studiile citate se desprind câteva idei de bază în raport cu ținta LDL-C <100 mg/dl:

1. Dozele de statine folosite în majoritatea studiilor clinice de prevenție secundară au realizat nivele de LDL-C <100 mg/dl la mai puțin de 1/2 dintre pacienții

NOILE RECOMANDĂRI NCEP-ATP III

cu risc înalt. Această constatare conduce la concluzia că pentru a obține nivele de LDL-C <100 mg/dl la toți pacienții cu risc înalt tratați ar trebui să se folosească fie doze mari din statinele actual disponibile (diferite de actualele doze „standard“), fie statine noi, cu efect hipolipemiant mai mare, fie combinația statină – ezetimibe. Toate cele trei variante de tratament se aplică astăzi la pacienții cu risc înalt. Astfel, în studiul STELLAR (*Statin Therapy for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) mai mult de 300 pacienți au primit rosuvastatin 10 mg/zi, simvastatin 80 mg/zi sau atorvastatin 80 mg/zi; fiecare din cele 3 variante de tratament au realizat ținta LDL-C precizată de NCEP-ATP III la aproximativ 80% dintre pacienți. Dozele mari de statine sunt astfel mai eficace – dar fără a putea acoperi toți pacienții în atingerea țintei scăzute de LDL-C; eficiența statinelor este considerabil crescută dacă se combină cu regim alimentar, ezetimibe sau steroli vegetali.

2. Rezultatele studiilor HPS și PROVE-IT au sugerat că scăderea LDL-C cu mult sub 100 mg/dl produce o scădere suplimentară a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Astfel, în HPS, în sublotul cu LDL-C <100 mg/dl, s-a obținut cu simvastatin 40 mg/zi o reducere cu 25% a evenimentelor cardiovasculare, similară beneficiilor obținute la pacienții cu LDL-C >100 mg/dl. La fel în PROVE-IT, la o scădere severă a LDL-C la 62 mg/dl cu atorvastatin 80 mg/zi s-a obținut o reducere suplimentară cu 16% a evenimentelor cardiovasculare majore comparativ cu pravastatin (LDL-C coborât la 95 mg/dl). Aceste rezultate conduc la constatarea că, la pacienții cu risc înalt, reducerea mai accentuată a LDL-C, mult sub granița de 100 mg/dl scade semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore și că tratamentul ar trebui orientat corespunzător pentru a atinge noile ținte de LDL-C. În raportul recent publicat (iulie 2004) această idee este puternic subliniată. „Este important de notat – remarcă raportul – că NCEP-ATP III consideră nivelul LDL-C de 100 mg/dl ca *obiectiv minim al tratamentului* pentru pacienții cu risc înalt“.

Raportul subliniază că rezultatele semnalate de HPS și PROVE-IT privind beneficiile tratamentului cu ținta LDL-C foarte mult scăzută urmează să fie validate și de alte studii clinice. Până atunci, autorii raportului lansează ideea că ținta LDL-C <70 mg/dl ar trebui considerată ca „opțiune terapeutică“ iar ținta LDL-C <100 mg/dl ca o „recomandare puternică“ pentru pacientul cu risc înalt. În acest sens au și propus modificări ale recomandărilor NCEP-ATP III ale terapiei pentru diferite categorii de risc.

3. Recentul raport menționează, spre deosebire de NCEP-ATP III un grup de pacienți care intră în categoria de risc foarte înalt („very high risk“). La acest grup este necesară atingerea prin terapie a unei ținte LDL-C <70 mg/dl. Factorii care plasează pacienții în categoria de risc foarte înalt sunt:

- Boală cardiovasculară definită (coronariană sau non-coronariană aterosclerotică)

plus

- Factori de risc majori multipli (în special diabet)

- Factori de risc severi și slab controlați (în special continuarea fumatului)

- Factori de risc asociați sindromului metabolic (în special TG \geq 200 mg/dl plus non HDL \geq 130 mg/dl cu HDL-C <40 mg/dl)

- Sindroamele coronariene acute.

Definirea grupelor de pacienți care intră în categoria de risc foarte înalt are consecințe terapeutice importante: pentru a reliza ținta LDL-C <70 mg/dl este necesară terapia cu doze mari de statine (diferite de dozele standard) și de multe ori terapia combinată, cu menținerea unei prescripții dietetice riguroase. Categoria de risc foarte înalt sugerează și care sunt prioritățile de tratament, inclusiv hipolipemiant, la pacienții cu BCI definită sau BCV aterosclerotică non-coronariană (diabet zaharat, sindroame coronariene acute, sindrom metabolic plus componentele sale lipidice, prezența a numeroși factori majori de risc, incomplet controlați).

4. Relația dintre procentul de reducere a LDL-C și riscul de BCI: NCEP-ATP III a recomandat, în ceea ce privește tratamentul medicamentos, ca prioritatea să fie reprezentată mai degrabă de atingerea nivelului țintă de LDL-C decât de procentul de reducere al LDL-C. Acest element este esențial pentru reducerea riscului întrucât, după o terapie care scade nivelul de LDL-C cu 30-40%, acesta poate rămâne crescut peste 100 mg/dl sau poate coborî sub 100 mg/dl, în raport cu valorile inițiale ale LDL-C; de exemplu, o scădere de 30% a valorilor LDL-C poate fi suficientă dacă LDL-C inițial este de 125 mg/dl, dar sigur insuficientă pentru un LDL-C inițial de 180 mg/dl. Recomandarea ca nivelul optim al LDL-C să fie ținta prioritară și nu procentul de scădere al LDL-C are drept urmare flexibilitatea dozelor de statină sau a altor tipuri de medicație utilizată. Astfel, la o persoană cu risc înalt dar cu HDL-C scăzut, o doză „standard“ de statină poate realiza un nivel minim <100 mg/dl; dimpotrivă, la persoanele cu LDL-C bazal înalt dozele „standard“ de statină pot să nu conducă la scăderea LDL-C <100 mg/dl și astfel să nu se realizeze o scădere semnificativă a riscului cardiovascular. Pentru practica clinică, recomandările de fond ale raportului actual sugerează că, la persoanele cu risc înalt și foarte înalt, există necesitatea unei reduceri puternice a LDL-C, în jurul valorilor de 70 mg/dl.

Studiile clinice recente cu statinele citate în raport au argumentat relația cantitativă între scăderea LDL-C și reducerea riscului relativ pentru evenimente coronariene majore. Ele indică faptul că pentru fiecare reducere cu 10% a nivelelor LDL-C se produce o reducere echivalentă de aproximativ 10% de evenimente coronariene majore. Dozele de statină utilizate

Tabelul 1: Dozele „standard“ de statină (reduc nivelele de LDL-C cu aproximativ 30-40%)

Medicamentul	Doza (mg/zi)	Reducerea % a LDL-C
Atorvastatin	10	39
Fluvastatin	40-80	25-35
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Rosuvastatin	5-10	39-45
Simvastatin	20-40	35-41

În studiile clinice au scăzut nivelele de LDL-C cu 30-40%, ceea ce a condus la o reducere procentuală similară a riscului relativ de BCI la o perioadă de 5 ani. În raportul citat dozele de statine care produc astfel de reduceri sunt denumite „doze standard“ (Tabelul 1).

Reducerea nivelelor de LDL-C cu 30-40% poate fi realizată cu statine în monoterapie (doze „standard“ dar îndeosebi doze mai mari) sau cu terapie combinată între doze mai mici de statine și alți produși: ezetimib, acid nicotinic, stanoli (steroli). Dozele de medicamente utilizate ar trebui să reducă riscul de evenimente coronariene majore cu cel puțin 30-40%.

Două categorii de pacienți sunt menționate în mod deosebit în raport ca având risc foarte înalt: pacienții cu sindroame coronariene acute și pacienții

Tabelul 2: Modificările propuse de NCEP-ATP III pe baza dovezilor aduse de trialurile clinice recente

Categoria de risc	LDL- țintă	Inițiere modificări stil de viață	Inițierea terapiei medicamentoase
Risc înalt/ foarte înalt (risc >20% la 10 ani)	<100 mg/dl <70 mg/dl (opțional)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl <100 mg/dl (opțional)
Risc moderat înalt (2+ FR, 10-20% la 10 ani)	<130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl opțional)
Risc moderat (2+ FR, <10% la 10 ani)	<130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Risc scăzut (0-1 FR)	<160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189 mg/dl opțional)

Aplicații:

1. BCI include istoric de infarct miocardic, angină pectorală, angină instabilă, intervenții coronariene sau probe de ischemie miocardică semnificativă clinic;
2. Riscul foarte înalt, cu ținta opțională de LDL-C <70 mg/dl se regăsește și la pacienții cu TG înalte și/sau non-HDL-C <100 mg/dl;
3. Se recomandă dozarea terapiei hipolipemiente astfel încât să realizeze o reducere de cel puțin 30-40% a nivelelor de LDL-C;
4. Pentru persoanele cu risc moderat înalt, când LDL-C bazal este 100-129 mg/dl, inițierea terapiei de scădere a LDL-C pentru a realiza ținta de sub 100 mg/dl este opțiunea terapeutică bazată pe rezultatele trialurilor clinice comunicate recent.

cu diabet zaharat, cu sau fără boală cardiovasculară. Pentru fiecare din aceste două categorii raportul justifică încadrarea în categoria de risc foarte înalt precum și noile opțiuni pentru tratamentul dislipidemiilor, cu referire specială a țintei de LDL-C <70 mg/dl.

Sindroamele coronariene acute sunt recunoscute pentru recurența lor înaltă în primele 6-18 luni. Mai multe studii clinice prospective, îndeosebi PROVE-IT, au arătat scăderea semnificativă a recurenței evenimentelor cardiovasculare prin terapie agresivă cu doze maxime de statină. Și studii clinice mai mici, retrospective, sugeraseră încă de acum câțiva ani beneficiile terapiei precoce cu statine în sindroamele coronariene acute, indiferent de nivelele LDL-C la survenirea evenimentului acut. Raportul recent subliniază că „toți pacienții admiși în spital cu sindroame coronariene acute ar trebui tratați intensiv, încă de la internare, cu medicație hipolipemiantă“. Nivelul opțional pentru LDL-C ar trebui să fie <70 mg/dl, nivel asemănător cu cel recomandat pentru grupa de pacienți cu risc foarte înalt. Alegerea terapiei și a dozelor la acești pacienți trebuie orientată parțial în funcție de valorile LDL-C măsurabile în primele 24 de ore de la internare. Important este să se realizeze un nivel LDL-C <70 mg/dl, adaptându-se dozele în raport cu LDL-C inițial. Dozele folosite pentru atingerea țintei pot fi, după caz, doze „standard“ de statine, doze mari de statine sau terapie combinată de statine cu ezetimib, acid nicotinic, secheștrani de acizi biliari.

Pacienții cu DZ sunt pacienți cu risc înalt după NCEP-ATP III; ei au un risc echivalent, sub aspect prognostic, cu cei cu BCV dovedită. Riscul crescut și dovedit este pentru dezvoltarea unei BCV la 10 ani, pentru evoluția unui eveniment acut, imediat și în perioada post eveniment (semirecentă). HPS a adus dovezi că terapia cu statine (simvastatin 40 mg/zi), chiar la diabeticii la care LDL-C a fost <116 mg/dl, a determinat o reducere de aproximativ 16% a ratei evenimentelor coronariene majore, a stroke-ului și a necesarului de revascularizare. Raportul recent face o distincție necesară între diabetul cu boală cardiovasculară și diabetul fără boală cardiovasculară. În cazul DZ asociat cu BCV pacienții sunt la risc foarte înalt pentru evenimente cardiovasculare viitoare; ei ar trebui să primească terapie hipolipemiantă intensivă pentru a realiza nivele foarte scăzute ale LDL-C (<70 mg/dl). Pacienții cu DZ fără evidență de BCV fac parte din categoria pacienților cu risc înalt conform NCEP-ATP III și au risc pentru evenimente cardiovasculare aproximativ egal cu pacienții non-diabetici cu BCV dovedită. HPS sugerează necesitatea terapiei hipolipemiente pentru această categorie cu ținta LDL-C <100 mg/dl.

Nu toți pacienții cu DZ și fără BCV au risc înalt; o parte importantă aparțin categoriei de risc moderat (între 10-20% la 10 ani) datorită absenței altor FR asociate. Pentru aceștia, NCEP-ATP III recomandă intensificarea terapiei farmacologice dacă LDL-C este 130

NOILE RECOMANDĂRI NCEP-ATP III

mg/dl, dar în raportul actualizat atitudinea este nuanțată: judecata clinică ar trebui să decidă momentul inițierii terapiei farmacologice pentru scăderea LDL-C.

Modificări în algoritmul de tratament NCEP-ATP III: Trialurile clinice recente cu statine au furnizat informații suplimentare pentru unele modificări în algoritmul NCEP-ATP III (**Tabelul 2**).

CONCLUZII

În primul rând, trialurile recente **întăresc**, prin rezultatele lor, recomandările NCEP-ATP III, în special cele care se referă la beneficiile terapiei de **scădere a LDL-C** la persoanele cu DZ și la persoanele vârstnice. În al doilea rând, prin dovedirea eficacității în reducerea riscului la persoanele cu nivele de LDL-C relativ scăzute (LDL-C aproximativ 100 mg/dl la debutul tratamentului), se deschide calea definirii unor **noi ținte** de LDL-C, foarte scăzute, la persoanele cu

risc înalt, care beneficiază maximal de terapie. În al treilea rând, privind persoanele cu risc „înalt”, se precizează corelarea țintei de LDL-C cu riscul foarte înalt, înalt, respectiv moderat înalt, deosebindu-se ținta LDL-C **recomandată** și ținta LDL-C **opțională** (<70 mg/dl). În al patrulea rând se întărește punctul de vedere după care **modificarea stilului de viață** reprezintă o componentă importantă a ansamblului de măsuri de reducere a riscului.

Noile recomandări de tratament farmacologic și non-farmacologic care completează NCEP-ATP III se referă în mod special la pacienții cu risc foarte înalt, înalt și moderat înalt. Adaptarea dozelor de statine în raport cu ținta LDL-C propusă, folosirea dozelor mari de statină, diferite de dozele „standard”, utilizarea ca alternativă a tratamentului combinat, definirea caracteristicilor grupului de pacienți cu risc foarte înalt și ținta opțională LDL-C <70 mg/dl sunt tot atâtea probleme care conferă o nouă dimensiune tratamentului dislipidemiilor în prevenția secundară.

Bibliografie

- Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double blind trial, *Circulation* 2003, 107:2409-2415
- Cannon CV, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 2004, 350:1495-1504
- CollinsR, Armitage J, Parish et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized controlled trial, *Lancet* 2003, 365:2005-2016
- Davidson M, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol* 2002, 107:2409-2415
- GrundySM, Cleeman J et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, *Circulation* 2004, 110:227-239
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial, *Lancet* 2002, 360 (9326):7-22
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Stellar Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses, *Am J Cardiol* 2003, 92:152-160
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *Circulation* 2002, 106:3143-3421
- Nissen SE, Tuzen EM, Schoenhagen P et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial, *JAMA* 2003, 289:154-158
- O’Keefe JH, Cordain L, Harris WH et al. – Optimal low-density lipoprotein is 50-70 mg/dl, *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:2142-2146
- Schwartz CG, Olsson AG et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study, a randomized controlled trial, *JAMA* 2001, 285:1711-1718
- Waters DD, Guyton JR, Herrington DM; TNT steering committee members and investigators. Treating cholesterol levels below currently recommended guidelines yields incremented clinical benefits? *Am J Cardiol* 2004, 93:154-158

Pharma
Ferrum®



Complex polimaltozat de hidroxid de fier (III)

În tratamentul și prevenția anemiei feriprive la copil și adult



Soluție orală 5% - 50 ml



Protejează familia

- **Tratamentul deficitului de fier latent sau manifest**

**Aromă de
ciocolată
și vanilie**

- **Tratamentul stărilor feriprive în special în anemiile hipocrome feriprive**

- **Profilaxia carenței de fier pentru a acoperi aportul zilnic recomandat în timpul sarcinii și alăptării, la copii, adolescenți, femei fertile, adulți**

DISLIPIDEMIA DIN DIABETUL ZAHARAT – FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR

Carmen Ginghină, Alina Cihodaru, B. A. Popescu,
Ruxandra Jurcuț, E. Apetrei

REZUMAT

Anomaliile metabolismului lipidic constituie unul dintre factorii de risc independenți pentru boala cardiacă ischemică, iar cercetările recente demonstrează noi implicații ale diferitelor fenotipuri de lipoproteine în inițierea și progresia aterosclerozei. Inițial demonstrat la anumite subgrupuri de pacienți cu fenomene de ateroscleroză precoce și extensivă (cum sunt cei cu hiperlipoproteinemii familiale sau diabeticii), ulterior identificat și în populația generală, există un anumit fenotip lipoproteic aterogen înalt corelat cu disfuncția endotelială și leziunile ateromatoase.

Cuvinte cheie: fenotip lipoproteic aterogen, boală cardiacă ischemică, insulinorezistență

Institutul de Boli Cardiovasculare
„Prof. Dr. C.C. Iliescu“
Clinica de Cardiologie

Adresa pentru corespondență:
Prof. Dr. Carmen Ginghină
Str. Vasile Lascăr nr. 100
sector 2, București

Boala cardiovasculară aterosclerotică constituie principala cauză de morbiditate și mortalitate în diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2), la dezvoltarea căreia contribuie și anomaliile metabolismului lipidic. Modificările lipidelor serice nu pot explica însă în totalitate riscul crescut de ateroscleroză asociat cu DZ tip 2; formele modificate de lipoproteine, în special cele oxidate și glicate, sunt implicate în mecanismele apariției precoce și progresiei leziunilor aterosclerotice. Prin modificările induse la nivel celular, insulinorezistența este o cauză importantă a riscului crescut de boală cardiacă ischemică (BCI) asociat cu DZ tip 2.

Dacă modificări ale parametrilor lipidici precum creșterea colesterolului total și LDL-colesterolului (LDL-C) sunt recunoscute ca factori de risc independenți pentru BCI, celelalte anomalii ale lipoproteinelor și lipidelor serice întâlnite în dislipidemia din DZ tip 2 multiplică riscul cardiovascular prin aterogenicitatea lor și prin asocierea cu alte modificări reologice și vasculare induse de statusul diabetic.

DEFINIREA SPECTRULUI MODIFICĂRILOR LIPIDICE DIN DZ

Lipidele circulă în torentul sangvin în marea lor majoritate sub formă de lipoproteine, iar în mică parte sunt reprezentate de acizii grași liberi (*free fatty acids* – FFA). Lipoproteinele conțin atât lipide polare cum sunt fosfolipidele, esterii de colesterol și trigliceridele (TG) cât și nepolare – colesterolul liber. În funcție de densitate, lipoproteinele sunt chilomicroni (CM) cu conținut preponderent de trigliceride rezultate din absorbția intestinală (TG exogene), VLDL cu conținut important de TG sintetizate la nivel hepatic (TG endogene) și colesterol liber în cantitate mare, IDL cu mai puține TG și cu creșterea procentului de colesterol, provenind din VLDL. Prin hidroliza în circulație a TG din componența CM și VLDL rezultă așa-numiții remnanți (resturi de CM, respectiv, VLDL la care se adaugă IDL). LDL sunt formate în cea mai mare parte din colesterol cu preponderența esterilor, iar HDL conțin în principal apolipoproteine și colesterol. Apoproteinele asigură stabilitatea structurală a lipoproteinelor; clasa B reprezintă constituenții structural necesari al CM (apoB48), respectiv al LDL (apoB100). Clasa C intră în constituția tuturor lipoproteinelor în procente diferite, cu rol în modularea activității enzimelor implicate în metabolismul lipoproteinelor, iar apoE lipsesc numai din structura LDL. Clasa A este constituenții esențial al HDL, care menține integritatea structurală și funcțională a HDL.

Pe baza evidențelor experimentale, clinice, morfopatologice și epidemiologice, LDL este considerată principala lipoproteină aterogenă. S-a observat însă că există un număr relativ mare de pacienți cu BCI la care concentrația LDL-C este în limite normale.

Electroforeza în gradient a LDL a demonstrat heterogenitatea particulelor LDL și ulterior a celorlalte tipuri de lipoproteine. În funcție de diametrul mediu al particulelor, LDL se pot prezenta sub două forme diferite: tipul A cu particule mari (peste 25 nm) și tipul B cu particule mici și dense (sub 25 nm), care conțin mai puține lipide polare, mai multe TG și au capacitate crescută de legare de proteoglicanii heparin-like expuși pe suprafața endotelială. Similar, prin ultracentrifugare, VLDL pot fi separate în VLDL 1, mari, bogate în TG și VLDL 2, cu conținut mai mic de TG.

În condițiile dezechilibrului metabolic, dislipidemia din DZ tip 2 este caracterizată prin modificări cantitative și calitative caracteristice ale lipidelor serice. În diabet se asociază hipertrigliceridemie, creșteri moderate ale LDL-C (valori de graniță) și apoB cât și reducerea HDL-C (**Tablelul 1**). Din punct de vedere calitativ, particulele VLDL sunt de dimensiuni mari și au un conținut ridicat de TG; concentrațiile de remnanți sunt crescute. În timp ce LDL-C nu este semnificativ crescut față de populația generală, există o predominanță a particulelor mici și dense. Astfel, hipertrigliceridemia caracteristică din DZ tip 2 pare să fie principalul determinant al dimensiunilor LDL în dislipidemia asociată. Ea mediază, de asemenea, atât reducerea concentrației HDL-C cât și formarea de particule HDL mici și dense¹, cu potențial antiaterogenic scăzut. Mai mult, efectul antiaterogen al HDL este redus și de modificarea apolipoproteinei AI ce determină disocierea facilă a acesteia de pe particulele HDL.

Asocierea LDL-C ușor crescut (130-159 mg/dl), TG la limita superioară a normalului, particule LDL mici și dense cu valori ale HDL-C scăzute constituie fenotipul lipoproteic aterogen; acesta este corelat cu prezența aterosclerozei precoce și extensive întâlnite atât la pacienții cu DZ tip 2 cât și la cei cu sindrom metabolic. Scăderea valorilor HDL-C și LDL mici și dense se asociază cu obezitatea viscerală, insulinorezistența și hiperinsulinemia. Mărirea particulelor LDL scade progresiv de la subiecții cu sensibilitate normală la insulină și toleranță normală la glucoză, la cei cu insulinorezistență și scăderea toleranței la glucoză, până la cei cu DZ tip 2. S-a demonstrat ameliorarea fenotipului LDL prin optimizarea echilibrului glicemic la pacienții cu DZ tip 2.

La apariția fenotipului lipoproteic aterogen contribuie insulinorezistența ca verigă comună a DZ tip 2 și sindromului metabolic, deși nu sunt complet elucidate mecanismele anomaliilor lipidice induse de aceasta. *San Antonio Heart Study* a urmărit 1485 persoane peste 8 ani și a demonstrat că insulinemia este direct proporțională cu nivelul plasmatic al TG și invers proporțională cu nivelul HDL-C. Astfel, în sindromul metabolic se poate găsi, alături de dislipidemia specifică, o nouă triadă aterogenă, caracterizată prin hiperinsulinemie, LDL mici și dense și apoB crescut care conferă un risc de BCI de 5 ori mai mare.

**MECANISME IMPLICATE ÎN APARIȚIA
DISLIPIDEMIEI DIN DZ**

Metabolismul normal al lipoproteinelor implică acțiunea mai multor enzime: lipoproteinlipaza cu acțiune asupra TG exo- și endogene, prezentă în capilarele țesutului adipos și muscular, a cărei sinteză și secreție sunt stimulate de insulină; lipaza hepatică (HL) care preia TG din remnanții de CM sau VLDL (IDL), favorizând transformarea VLDL în LDL; lecitin-colesterol-acil-transferaza (LCAT) care esterifică colesterolul liber din structura HDL în cadrul transportului revers de colesterol. Proteina de transfer a esterilor de colesterol (CETP) este implicată în schimbul de esteri de colesterol din HDL cu TG din CM, VLDL sau remnanți ai acestora; de asemenea, CETP poate media schimbul dintre esterii de colesterol din LDL și TG din VLDL, CM sau remnanții acestora, generându-se LDL mici și dense.

Pe lângă rolul lor structural, apoproteinele intervin și în metabolismul lipoproteinelor, mediind interacțiunea lipoproteinelor cu enzimele și cu receptorii specifici. ApoB100 este ligandul receptorului LDL de pe suprafața celulelor periferice care preiau LDL; clasa C inhibă preluarea hepatică a remnanților de CM și VLDL, în plus, apoCII stimulează lipoproteinlipaza în timp ce apoCIII o inhibă. ApoE mediază preluarea de către ficat a CM, VLDL, remnanților acestora și HDL prin intermediul receptorului LDL și a proteinei asociate receptorului LDL (LRP), dar se pot lega și de proteoglicanii heparin-like prezenți pe suprafața tuturor celulelor. ApoAI are rolul principal în stimularea CETP, realizându-se astfel transportul revers al colesterolului.

În stările cu insulinorezistență, deficitul relativ sau absolut de insulină alterează metabolismul lipidic, iar dislipidemia la rândul său accentuează insulinorezistența prin lipotoxicitate⁷. Un astfel de exemplu este oferit de studii asupra acizilor grași liberi (FFA). În prezența insulinorezistenței, adipocitul visceral este mai sensibil la efectele lipolitice ale glucocorticoizilor și catecolaminelor, astfel încât există un flux crescut persistent de FFA spre ficat având drept consecință creșterea disponibilului de TG în hepatocite pentru sinteza VLDL^{5,6}. VLDL 1 este specia principală care se acumulează în plasmă când cresc TG, la aceasta contribuind și activitatea diminuată a lipoproteinlipazei demonstrată la pacienții cu DZ tip 2. În același sens, prin creșterea concentrației de apoCIII (inhibitor direct al LPL și, împreună cu apoE, inhibitor al preluării hepatice a remnanților VLDL), persistă în circulație remnanții bogați în TG, existând o corelație directă cu valorile plasmatiche ale TG.

Unul dintre rolurile insulinei în cadrul metabolismului lipidic este cel de a menține echilibrul între lipoproteinele bogate în TG derivate din intestin și cele

Tabelul 1: Caracteristicile dislipidemiei diabetice^{29,30}

- Hipertrigliceridemie á jeun ușoară sau moderată
- Creșterea acizilor grași liberi á jeun și postprandial
- Acumularea de resturi de lipoproteine bogate în trigliceride (remnanți)
- Particule mici, dense de LDL-colesterol (fenotip B)
- Scăderea moderată a HDL-colesterolului
- Scăderea activității lipoprotein-lipazei
- Creșterea lipoproteinelor postprandial
- Creșterea prelungită a lipemiei postprandiale
- Creșterea Lp(a) în prezența nefropatiei diabetice

de origine hepatică, pentru a răspunde nevoilor energetice ale organismului. Insulina endogenă inhibă sinteza și secreția de VLDL prin degradarea accentuată a apoB100. Infuzia acută de insulină (în cursul clampului euglicemic de 8 ore) la adulți sănătoși a inhibat sinteza VLDL1 în medie cu 50%, în timp ce VLDL2 nu au fost influențate³. Astfel, VLDL1 ar putea fi privite ca și „CM sintetizați de ficat“ care ar trebui eliberați numai în perioadele *fasting* și nu în perioada postprandială, când sunt sintetizați CM. Studii efectuate la bărbați cu DZ tip 2 au demonstrat că infuzia acută de insulină nu inhibă sinteza VLDL1⁴. În consecință, hipertrigliceridemia apărută în DZ tip 2 rezultă din supraproducția de VLDL1, acestea secretându-se atât în perioadele á jeun cât și în perioada postprandială.

Hiperlipidemia postprandială (intoleranța la lipide) este o componentă distinctă, incomplet studiată a dislipidemiei din DZ tip 2⁸. Vârful concentrației de TG apare la 4-6 ore de la ingestia de grăsimi, astfel încât profilul TG pe parcursul unei zile arată creșterea treptată după micul dejun și mesele ulterioare, atingând maximum între cină și debutul somnului. TG prezente în plasmă postprandial se găsesc într-un amestec de lipoproteine cu apoB48 și B100, între care predomină VLDL1. LPL hidrolizează în primul rând TG din lipoproteinele cu dimensiunile cele mai mari (CM), astfel încât VLDL1 sintetizate în exces persistă mult timp în circulație. În plus, există o activitate redusă a LPL în insulinorezistență, la care se adaugă preluarea lentă a remnanților de către ficat prin intermediul receptorilor LDL și proteinei asociate receptorului LDL (LRP). Există ipoteze conform cărora insulinorezistența s-ar asocia și cu hiperproducția de lipoproteine cu apoB48, care ar participa în plus la hipertrigliceridemia postprandială.

Asocierea statistică frecventă dintre apariția LDL mici și dense și valorile plasmatiche la limita superioară a normalului sau moderat crescute ale TG (133-204 mg/dl) sugerează anomalii metabolice comune care

implică creșterea VLDL. Prin marcarea radioactivă a TG s-a demonstrat că particulele VLDL au căi de metabolizare diferite, producând particule IDL și LDL diferite ca dimensiuni și densitate. Astfel, particulele LDL mici și dense provin din VLDL¹². Pe lângă acumularea de VLDL1, activitatea HL crescută la pacienții cu DZ tip 2 favorizează conversia IDL la LDL.

Persistând în plasmă, lipoproteinele bogate în TG devin substrat pentru CETP, LDL suferind un proces de îmbogățire în TG și pierdere de esteri de colesterol. Lipaza hepatică hidrolizează TG și fosfolipidele de suprafață ale LDL, convertindu-le în particule mici și dense. Acestea sunt lent preluate de receptorul LDL și astfel au un timp prelungit de remanentă în circulație, ceea ce, în asociere cu dimensiunile mici și cu afinitatea crescută pentru proteoglicanii de pe suprafața endoteliului, le favorizează trecerea în intima arterială. LDL mici și dense se asociază semnificativ cu riscul de BCI, ceea ce ar putea fi explicat și prin susceptibilitatea crescută a acestora pentru oxidare și glicare. Glicarea neenzimatică a apoproteinelor din componență le alterează conformația moleculară, astfel încât LDL interacționează cu receptori prezenți pe suprafața tuturor celulelor, inclusiv a macrofagelor, celulelor endoteliale și celulelor musculare netede.

Date experimentale demonstrează că, alături de efectul aterogen direct al LDL mici și dense, hipertrigliceridemia postprandială are consecințe nefaste directe asupra pereților arteriali. Remnanții lipoproteinelor persistă în circulație, având acțiune aterogenă per se⁹ și interacționează cu factorii coagulării⁸.

Persistența remnanților bogăți în TG induce alterarea efectului antiaterogen al HDL. Există un transfer crescut de TG de pe VLDL și remnanții acestora pe HDL, iar HDL îmbogățit cu TG devine substrat pentru lipaza hepatică, ceea ce conduce la scăderea nivelului de HDL (prin catabolizare hepatică rapidă) dar și a dimensiunilor particulelor (HDL mici și dense tip 3). Astfel de particule conțin o cantitate redusă de colesterol liber și esterificat, cât și fosfolipide polare, ceea ce conduce la modificări importante în vâscozitatea lor. HDL își exercită efectul antiaterogen prin mai multe mecanisme: transportul revers de colesterol, acțiune antiinflamatoare și antioxidantă, la realizarea cărora contribuie apoproteinele, care în DZ tip 2 suferă modificări structurale ce conduc la alterarea funcțiilor acestora. ApoAI din componență suferă procese de glicare, favorizându-se eliminarea la nivel renal cu scăderea consecutivă a disponibilității pentru sinteza de HDL. În plus, glicarea alterează legăturile în cadrul macromoleculii HDL, ceea ce limitează pe de o parte transportul revers de colesterol și pe de alta activitatea antioxidantă a HDL, mediată de paraoxonază și acetilhidrolaza factorului activator plachetar¹¹.

În metabolismul lipidelor un rol important îl joacă receptorii pentru activatorii proliferării peroxizomilor (PPAR). La nivel hepatic, activarea PPAR α reglează expresia genică a apoAI, AII și CIII, LPL și a unor en-

zime implicate în β -oxidarea acizilor grași, iar activarea PPAR α la nivelul macrofagelor induce prin mecanisme complexe expresia receptorilor cu care interacționează HDL în cadrul transportului revers al colesterolului. Date recente susțin implicarea PPAR în modularea răspunsului inflamator la nivelul endoteliului arterial¹².

Observația conform căreia femeile, la același nivel al TG, au mai puține LDL mici și dense sugerează prezența și a altor factori de reglare, însă este recunoscut faptul că femeile diabetice își pierd protecția cardiovasculară consecutivă secreției ovariene.

INTERDEPENDENȚA ÎNTRE COMPONENTELE DISLIPIDEMIEI ATEROGENE

În ansamblu, mărirea LDL pare să reflecte anomaliile metabolice ale TG și HDL. În plus, LDL mici și dense par a fi marker pentru o serie de anomalii incluzând scăderi ale concentrației HDL-C, creșterea concentrației apoB, scăderea sensibilității la insulină și modificări procoagulante, creșteri PAI-1¹³. Observațiile asupra fenotipului lipoproteic aterogen și asocierii cu diverse alte alterări proaterogene au ridicat ipoteza unei intercondiționări genetice a acestora.

În 1990 s-a demonstrat că locusul genetic responsabil pentru apariția LDL mici și dense este asociat cu nivelul crescut de TG, apoB, cu masa VLDL și IDL și cu scăderea HDL-C și apoAI¹⁴. Mai mult, studii de linkage genetic au demonstrat că dimensiunile particulelor LDL, valorile HDL-C și LDL-C se corelează pozitiv cu o alelă a genei lipazei hepatice¹⁵. Mutații genetice la nivelul locusului CTEP de pe cromozomul 16 pot influența dimensiunile LDL și valorile TG prin rolul său în transportul revers al colesterolului¹⁶.

DETERMINAREA COMPONENTELOR DISLIPIDEMIEI ATEROGENE

Prognosticul negativ indus de dislipidemia din DZ tip 2 este incomplet evaluat prin determinările uzuale folosite în practică. Determinarea concentrației colesterolului total oricând în cursul unei zile nu identifică pacienții cu risc de BCI; de aceea, este necesară evaluarea à jeun a colesterolului, TG și HDL-C. LDL-C se determină pe baza ecuației Friedewald: LDL-C = (colesterol total – HDL-C) – TG/5; ecuația are o acuratețe convenabilă pentru valori ale TG până la 400 mg/dl.

Concentrația absolută de LDL-C poate fi înșelătoare în aprecierea riscului cardiovascular în condițiile prezenței particulelor mici și dense. Dozarea apoB apreciază numărul particulelor LDL mici și dense și se corelează mai bine cu riscul de BCI.

Există teste adiționale care pot fi utile în circumstanțe speciale: TG postprandiale și/sau LDL tip B – în

DISLIPIDEMIA DIN DIABETUL ZAHARAT – FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR

cazul creșterilor de graniță ale TG á jeun (150-200 mg/dl). În cazul pacienților cu hipertrigliceridemie și concentrație scăzută a HDL-C care asociază frecvent LDL mici și dense, este necesară evaluarea insulinorezistenței.

Deoarece determinarea TG în practică variază semnificativ, ar fi de dorit evaluarea altor markeri biochimici care să furnizeze mai multe informații decât nivelul TG á jeun, cum ar fi remnanții lipoproteici, apoC, apoE și lipoproteinlipaza. O apreciere orientativă asupra VLDL și remnanților bogați în TG este posibilă prin măsurarea nonHDL-C, ale cărui valori au fost propuse a fi cu 30 mg/dl mai mari decât cele pentru LDL-C.

RISCU CARDIOVASCULAR ASOCIAT DISLIPIDEMIEI ATEROGENE

Numeroase studii epidemiologice și de prevenție primară sau secundară au demonstrat asocierea puternică și independentă între diversele anomalii lipidice și riscul de BCI, cât și de complicații ale acesteia în populația generală. Studiile efectuate la pacienții cu hiperlipidemie mixtă familială, care reprezintă un model al fenotipului lipoproteic aterogen, au arătat că există o concordanță genetică cu istoricul de BCI prematură.

Studiul Framingham și alte studii prospective pe scară largă au arătat că valorile scăzute ale HDL-C reprezintă un factor de risc independent de valorile colesterolului total sau ale LDL-C și sunt frecvent secundare creșterii VLDL și IDL. Relația de inversă proporționalitate între HDL-C și evenimentele coronariene se menține și pentru comparația între valorile HDL-C și TG. Rezultatele unei metaanalize a patru mari studii prospective au arătat că o creștere cu 1,04 mg/dl a HDL-C reduce incidența evenimentelor coronariene cu 2% la bărbați și 3% la femei²⁰. În practică, HDL-C scăzut se întâlnește frecvent în asociere cu celelalte elemente ale triadei aterogene și de obicei este un element care atrage atenția asupra prezenței acesteia.

LDL tip B se corelează cu risc crescut de BCI indiferent de nivelul LDL-C^{18,14}. Acest tip de modificare lipidică există la persoanele al căror LDL-C este normal, mai ales la persoanele cu insulinorezistență; markerii clinici ai acestei anomalii sunt hipertrigliceridemia moderată, HDL-C scăzut, nonHDL-C crescut, ca și apoB. Totuși persoanele cu valori normale ale LDL-C tind să aibă o incidență mai mică a BCI chiar în prezența altor factori de risc cardiovascular, ca fumatul, HTA și DZ tip 2. Un studiu prospectiv desfășurat în Quebec pe 2143 bărbați fără BCI, urmărit timp de 5 ani, a arătat că majoritatea celor care au dezvoltat BCI au prezentat fenotip lipoproteic aterogen; în particular, valorile crescute ale LDL și IDL se corelează cu risc de BCI. Aceste modificări sunt precedente BCI¹⁹ și cresc de 3 ori riscul de BCI,

independent de alți factori de risc cum ar fi colesterolul total, HDL-C, BMI și apoB sau chiar de 7 ori la concentrații ale LDL mici și dense de peste 100 mg/dl.

În studiul Framingham și alte studii ulterioare, concentrația TG a fost identificată ca factor de risc independent pentru BCI la femei²¹. WOSCOPS, 4S, MARS, CARE au demonstrat puterea predictivă a valorilor crescute ale TG pentru BCI. La valori ale TG peste 115 mg/dl, LDL mici și dense depășesc concentrația de 100 mg/dl și cresc proporțional cu creșterea TG⁹. Remnanții bogați în TG sunt fără îndoială aterogeni²², fiind cel mai înalt corelați cu riscul de evenimente coronariene acute și cu extensia și severitatea aterosclerozei pe modele animale și la om¹³. Datele actuale indică remnanții lipoproteici bogați în TG ca având potențial aterogen egal cu cel al LDL¹⁷. Studiul PROCAM a arătat că asocierea dintre raportul crescut între LDL-C și HDL-C (peste 5) și TG crescute (peste 200 mg/dl) au indus cel mai ridicat risc de BCI.

Un studiu danez care a măsurat riscul de BCI corelat cu scăderea TA a arătat că valorile TA sistolice sau diastolice nu au avut putere predictivă pentru riscul de BCI la cei cu concentrații crescute de TG și/sau HDL-C scăzut²³.

Într-o metaanaliză recentă a 17 studii prospective ce au inclus 46413 bărbați și 10864 femei s-a demonstrat că TG induc o creștere a riscului de BCI de 30% la bărbați și de 75% la femei.²⁴

TG crescute induc stare procoagulantă – hiperagregabilitate plachetară, hiperinoză, creșteri ale PAI-1, creșterea nivelului factorului VII și a activării factorului X¹⁷. În plus, hipertrigliceridemia se asociază cu microalbuminurie la persoanele non-diabetice, cu sau fără HTA, microalbuminuria fiind recunoscută ca factor independent de risc cardiovascular.

La pacienții cu DZ tip 2 și BCI, riscul de mortalitate cardiovasculară este dublu față de populația generală, hiperglicemia inducând un risc de sindroame coronariene acute de 2-3 ori mai mare; aceste date au impus DZ tip 2 ca echivalent de BCI (NCEP-ATP III).

Studiul prospectiv Paris²⁶ care a inclus 943 bărbați cu vârste cuprinse între 43 și 54 ani cu IGT sau DZ tip 2, a demonstrat un nivel semnificativ statistic crescut al TG, colesterolului total și insulinemiei (bazale și după test de provocare cu glucoză) la persoanele care au decedat prin BCI. În plus, datele din alte șase studii ce au urmărit mai mult de 4500 pacienți cu DZ tip 2 au demonstrat asocierea între evenimentele coronariene și hipertrigliceridemie⁸. În studii prospective, cel mai important predictor pentru BCI în DZ tip 2 este concentrația HDL-C, urmată de TG și colesterolul total²⁷. Modificările metabolice postprandiale par a fi perturbări înalt aterogene, care produc mai multe leziuni arteriale decât hiperglicemia. Sunt studii care relevă că gradul hiperlipemiei postprandiale este un indicator mai bun pentru riscul de ateroscleroză decât valorile á

REFERATE GENERALE

jeun. Hiperlipemia postprandială asociată cu insulinoresistență pare a fi un marker de risc al BCI independent de creșterea LDL-C²⁵.

Apreciat în ansamblu, fenotipul lipoproteic aterosgen este corelat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare indiferent de nivelul LDL-C, iar asocierea frecventă în cadrul sindromului metabolic cu alți factori de risc cardiovascular (HTA, insulinoresistență cu sau fără DZ tip 2, stare procoagulantă) multiplică riscul.

Anomaliile lipidelor plasmatice și ale metabolismului lipoproteinelor constituie un factor de risc major atât pentru BCI cât și pentru accidentele vasculare cerebrale. Evidențe recente indică insulinoresistența – cu modificările specifice ale metabolismului lipidic – ca factor de risc important și pentru boala vasculară aterosclerotică periferică.

În concluzie, dislipidemia întâlnită în populația diabetică conduce la o creștere de 2-3 ori a riscului cardiovascular. Deși este demonstrat că dislipidemia constituie factor de risc cardiovascular independent, în prezent, în practica clinică din întreaga lume, numai unul din patru pacienți ce necesită tratament hipolipemiant îl primesc și numai 4% din cei tratați cu hipolipemiant ating valorile țintă recomandate³.

În consecință, screeningul, diagnosticul precoce și tratamentul intensiv al dislipidemiei din DZ, prin controlul unui factor de risc proaterogen cu acțiuni complexe, reduc riscul de evenimente coronariene, diminuează sau previn progresia leziunilor aterosclerotice și chiar pot ameliora leziunile aterosclerotice preexistente.

Bibliografie

- Berthezene F – Diabetic dyslipidemia. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2002;2(suppl.1)512-517
- Packard CJ, Demant T, Stewart JP – Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. J Lipid Res. 2000;41:305-318.
- Malmstrom R, Packard CJ, Watson TDG – Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:1454-1464.
- Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M – Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. Diabetologia. 1997;40;4:454-462.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K – Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002;23:201-229.
- Ginsberg HN – Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-458.
- Cranford LS – Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2003;92;1:35-42.
- Ginsberg HN, Illingworth R – Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2001; 88;2(2):9-15.
- Taskinen MR – Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109(2);S180-S188.
- Anderson RA, Jones CJH, Goodfellow J – Hypothesis: is the fatty meal a trigger for acute coronary syndromes. Atherosclerosis. 2001;159;1:9-15.
- Libby P – Managing the risk of atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein. Am J Cardiol. 2001;20:88(12A):3N-8N.
- Taskinen MR – Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia. 2003;46;6:733-749.
- Krauss RM – Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Am J Cardiol. 1998;81;4(1);13B-17B.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM – Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation. 1990;82;495-506.
- Allayee H, Dominguez KM, Aouizerat BE, Krauss RM, Rotter JI, Lu J, Cantor RM, de Bruin TWA, Lusa AJ – Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenic lipoprotein phenotype in familial combined hyperlipidemia. J Lipid Res. 2000;41;245-252.
- Austin MA – Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein and the atherogenic lipoprotein phenotype. Curr Atheroscler Rep. 2000;2(3);200-207.
- Grundy SM – Consensus statement: Role of therapy with statins in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol. 1998;81;4(1);1B-6B.
- Packard C, Caslake M, Shepherd J – The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. International J Cardiol. 2000;74;(1);S17-S22.
- Krauss RM – Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management. Am J Med. 1998;105;1;S58-S62.
- Gordon DJ – HDL cholesterol and cardiovascular disease: four prospective american studies. Circulation. 1989;79;8-15.
- Miller M, Cosgove B, Havas S – Update on the role of triglycerides as a risk factor for coronary heart disease. Curr Atheroscler Rep. 2002;4(6);414-418.
- Lamarque B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP – Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec cardiovascular study. Circulation. 1997; 95;69-75.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F – High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. Hypertension. 2000;36;226-232.
- Gotto AM – Triglyceride, the forgotten risk factor. Circulation. 1998;97;1027-1028.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A – Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 1994; 106(1);83-97.
- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F – Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia. 1989;32(5);300-304.
- American Diabetes Association – Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care. 2003;26; (1);S83-S86.
- Grundy SM – Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 1999;83;9(1);25-29.
- Ginghina C, Bacanu GS, Marinescu M, Dragomir D, eds. Cordul Diabetic, Infomedica, Bucuresti, 2001; 131-140
- Carmena R, Ascaso JF, Dyslipidemia and cardiovascular risk in diabetes, in Hancu N ed., Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus, Springer Verlag, Berlin, 2003; 53-62

E nevoie de cel puțin 8 ani pentru ca sistemul imunitar al unui copil să se dezvolte complet.



www.nurofen.co.uk

Până la această vârstă,
nimic nu poate reduce
simptomele febrei mai
repede și mai bine decât
Nurofen pentru copii.

Pentru a reduce temperatura copilului tău și
pentru a-i înlătura rapid durerile, încearcă
Nurofen pentru copii. E creat special pentru
copii mai mari de trei luni.

NUROFEN ÎNȚELEGE COPIII.



Conține ibuprofen. Citiți întotdeauna instrucțiunile din prospect.

Fraxiparine®

nadroparin



**Simplu
De încredere
Eficient**



Informații minime de prescriere:

Denumire comercială: FRAXIPARINE. **Ingredienți activi:** Nadroparină calcică, soluție injectabilă condiționată în seringi preumplute, conținând: 0,3 ml (2.850 UI anti-factor Xa); 0,4 ml (3.800 UI anti-factor Xa); 0,6 ml (5.700 UI anti-factor Xa); 0,8 ml (7.600 UI anti-factor Xa). **Indicații terapeutice:** Profilaxia tulburărilor tromboembolice - în special, a celor asociate chirurgiei generale sau ortopedice; tratamentul tulburărilor tromboembolice; prevenția coagulării în timpul hemodializei; tratamentul anginei instabile și al infarctului de miocard fără undă Q. **Doze și mod de administrare:** Fraxiparine nu se administrează pe cale intramusculară. În profilaxia și tratamentul tulburărilor tromboembolice, administrarea este pe cale subcutanată. În prevenția coagulării în timpul hemodializei, administrarea se face în linia arterială, la începutul fiecărei sesiuni. **Profilaxia tulburărilor tromboembolice: Chirurgie generală:** doză zilnică unică de 0,3 ml, minimum 7 zile; profilaxia trebuie continuată de-a lungul perioadei de risc și cel puțin până la externarea pacientului. Prima doză trebuie administrată cu 2-4 ore înainte de intervenția chirurgicală. **Chirurgie ortopedică:** Dozele inițiale trebuie administrate cu 12 ore înainte de intervenție și la 12 ore după terminarea intervenției chirurgicale. Dozele trebuie adaptate la greutatea corporală: <50 kg: 0,2 ml o dată pe zi pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a, apoi 0,3 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare; 50-69 kg: 0,3 ml o dată pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a apoi 0,4 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare; >70 kg: 0,4 ml o dată pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a apoi 0,6 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare. **Tratament minimum 10 zile;** profilaxia trebuie continuată de-a lungul perioadei de risc și cel puțin până la externarea pacientului. **Tratamentul tulburărilor tromboembolice:** de două ori pe zi (la fiecare 12 ore), timp de 10 zile, în doza ajustată la greutatea corporală: <50 kg: 0,4 ml; 50-59 kg: 0,5 ml; 60-69 kg: 0,6 ml; 70-79 kg: 0,7 ml; 80-89 kg: 0,8 ml; >90 kg: 0,9 ml. **Tratamentul cu Fraxiparine® nu trebuie întrerupt înainte de a se atinge nivelul INR dorit. Prevenția coagulării în timpul hemodializei:** La pacienții fără risc hemoragic crescut dozele inițiale raportate la greutatea corporală: <50 kg: 0,3 ml; 50-69 kg: 0,4 ml; >70 kg: 0,6 ml. La pacienții cu risc hemoragic, dozele pot fi reduse la jumătate. În cazul sedintelor care durează mai mult de 4 ore, o doză suplimentară mai redusă poate fi administrată. **Tratamentul anginei instabile și al infarctului de miocard fără undă Q:** administrare subcutanată de două ori pe zi (la fiecare 12 ore), în asocieri cu acid acetilsalicilic în doză de până la 325 mg pe zi. Doza inițială trebuie administrată sub formă de bolus i.v. de 86 UI anti-factor Xa/kg și este urmată de doze injectate s.c. de 86 UI anti-factor Xa/kg. Durata uzuală a tratamentului este de 6 zile, cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală: <50 kg: bolus i.v. inițial: 0,4 ml apoi injecții s.c. (la fiecare 12 ore) 0,4 ml; 50-59 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,5 ml; 60-69 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,6 ml; 70-79 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,7 ml; 80-89 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,8 ml; 90-99 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,9 ml; >100 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 1,0 ml. **Contraindicații:** hipersensibilitate la nadroparină; antecedente de trombocitopenie datorată nadroparinei; sângerare activă sau risc hemoragic crescut, corelate cu tulburări de hemostază, cu excepția coagulării intravasculare diseminate neindusă de heparină; leziuni organice susceptibile de sângerare (cum ar fi ulcerul peptic activ), accident vascular cerebral hemoragic, endocardită infecțioasă acută. **Atenționări speciale:** Datorită riscului posibil de trombocitopenie indusă de heparină, trebuie să se efectueze monitorizarea periodică a numărului de trombocite. Au fost raportate unele cazuri rare de trombocitopenie, ocazional severă; acestea pot fi asociate (sau nu) cu tromboză arterială sau venoasă. În aceste cazuri tratamentul trebuie întrerupt; acest diagnostic trebuie luat în considerare în următoarele situații: trombocitopenie sau orice scădere semnificativă a numărului trombocitelor: 30-50% din valoarea inițială; agravarea trombozei inițiale în cursul tratamentului; tromboza survenită sub tratament; coagulare intravasculară diseminată. Aceste efecte apar între zilele 5 și 21 de terapie; ele pot apărea însă mult mai devreme dacă există un antecedent de trombocitopenie datorată heparinei. Utilizarea concomitentă de salicilați sau antiinflamatoare nesteroidiene, antiagregante plachetare reprezintă o contraindicație relativă pentru administrarea nadroparinei. **Precauții speciale:** insuficiență hepatică; insuficiență renală (în insuficiența renală severă poate fi luată în considerare reducerea dozelor); hipertensiune arterială severă; antecedente de ulcer peptic sau alte leziuni organice cu risc de sângerare; afecțiuni vasculare corio-retiniene; în perioada post-operatorie, consecutivă intervenției chirurgicale pe creier, măduva spinării sau ochi. Heparina poate suprima secreția corticosteroizilor de aldosteron, conducând la hiperkaliemie (atenție la pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică pre-existentă, sau asocieri cu: inhibitorii enzimei de conversie, antiinflamatoarele nesteroidiene). Potasiul plasmatic trebuie monitorizat la pacienții cu risc. Riscul de hematoame spinale/epidurale este crescut în cazul utilizării de catetere epidurale sau în cazul administrării concomitente a altor medicamente ce pot afecta hemostaza (antiinflamatoarele nesteroidiene, antiagregantele plachetare sau alte anticoagulante). Riscul pare să fie crescut în punctiile epidurale sau spinale repetate sau traumatiche. Astfel, în următoarele situații, prescrierea concomitentă a unui anestezic general cu un anticoagulant trebuie să fie decisă după o atenție evaluare individualizată a raportului beneficiu / risc: la pacienții aflați deja sub tratament cu un anticoagulant, la pacienții ce urmează a fi supuși unor intervenții chirurgicale programate, cu anestezie generală, în cazul pacienților cu punctie lombară, rahianestezie sau anestezie epidurală, trebuie păstrat un interval de timp suficient de mare între momentul injectării și inserția sau retragerea spinală sau epidurală a cateterului sau a acului. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică, iar în cazul depistării unui deficit neurologic, tratamentul trebuie început de urgență. **Reacții adverse:** Manifestări hemoragice în diferite teritorii, mai frecvente la pacienții care au și alți factori de risc asociați, trombocitopenie, uneori trombopenă, rar necroză cutanată la locul injectării, precedată de purpură sau de placarde eritematoase dureroase sau infiltrate, cu sau fără semne sistemice, reacții cutanate, eozinofilie reversibilă, reacții de hipersensibilitate generalizate, inclusiv angioedem, creșterea transaminazelor, de obicei tranzitorie; extrem de rar, s-au raportat priapism și unele cazuri de hiperkaliemie reversibilă, datorată supresiei aldosteronului indusă de către heparină, în special la pacienții cu factori de risc. Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală.

Acest medicament se află în procedura de transfer APP.

TROMBOFILIIILE EREDITARE

Mariana Rădoi, Ioana Agache, Diana Ținț

REZUMAT

Facultatea de Medicină, Universitatea
„Transilvania” – Brașov

Trombofiliile ereditare, anomalii ce predispun la coagulare crescută, cresc riscul de tromboză în principal în teritoriul venos, în mod variabil în funcție de tipul trombofiliei și coexistența anomaliilor multiple, sau în prezența factorilor exogeni ce amplifică riscul trombotic al trombofiliilor ereditare. Diagnosticul trombofiliilor ereditare este sugerat clinic prin debutul tromboflebitei la vârstă tânără, uneri în absența factorilor exogeni de risc și prin prezența antecedentelor heredocolaterale flebitice, de localizările atipice și caracterul recidivant al trombozelor venoase. Diagnosticul de laborator include în screening testul de rezistență la proteina C activată și teste specifice imunologice, biologice și genetice. Trombofiliile ereditare ce asociază rezistență la heparină modifică strategia tratamentului anticoagulant în tromboembolismul venos. Profilaxia secundară a trombozelor venoase este obligatorie în prezența factorilor exogeni de risc. Profilaxia primară include sfatul genetic și măsuri profilactice adresate ruelor de grad I ale pacienților cu trombofilii ce au risc trombotic crescut.

Trombofiliile includ anomalii congenitale și dobândite ce predispun la coagulare crescută și tromboembolism arterial și venos¹. Depistarea lor a devenit o problemă importantă de diagnostic și tratament, odată cu perfecționarea tehnicilor de laborator.

Trombofiliile ereditare facilitează tendința la hipercoagulare datorită anomaliilor genetice ce induc disfuncția sistemului coagulare – fibrinoliză prin:

- deficiențe ale anticoagulanților naturali: deficiența de antitrombină III, proteină C, proteină S;
- excesul factorilor procoagulanți: mutația genei G20210A a protrombinei, excesul factorului VIII;
- anomalii ce determină concomitent excesul activării factorilor procoagulanți și scăderea eficienței factorilor anticoagulanți: factorul V Leiden;
- deficiența activității fibrinolitice: deficiența de plasminogen, deficiența activatorului tisular al plasminogenului, excesul inactivatorului (inhibitorului) tisular al plasminogenului (PAI-1);
- disfuncție endotelială și perturbări complexe în sistemul coagulare – fibrinoliză: hiperhomocisteinemie.

Prevalența

Între trombofiliile ereditare, creșterea nivelului factorului VIII este trombofilia cu cea mai mare prevalență în populația generală. Factorul V Leiden și hiperhomocisteinemia cu prevalențe sensibil egale, sunt urmate de mutația 20210 a genei protrombinei. Prevalența cumulată a deficienței de antitrombină III, proteină C și S este de 1,5%, iar cea a anomaliilor fibrinolizei de 1-2%. Rămân neidentificate încă anomalii genetice ale sistemului de coagulare incriminate clinic la 40% din pacienții cu tromboze venoase.¹ (Tabelul 1).

Tabelul 1: Prevalența trombofiliilor comune în populația caucaziană			
Trombofilia	Prevalența		Riscul primului episod trombotic
	populația generală	tromboza venoasă	
Creșterea F VIII	11%	25%	4,8
Factor V Leiden	5%		
heterozigoți	4,8%	18,8%	7
homoziigoți	0,2%	–	80
Protombina 20210	3%	7,1%	2,8
Deficiența antitrombinei III	<0,5%	1,9%	20
Deficiența proteinei C	<0,5%	3,7%	6,5
Deficiența proteinei S	<0,5%	2,3%	5
Disfibrinogenemia	<0,01%	0,8%	necunoscut
Hiperhomocisteinemia	5 - 7%	10%	2,9
Anomalii neidentificate	~40%		

Riscul trombotic

Importanța trombofiliilor ereditare în determinarea riscului trombotic este subliniată de identificarea acestora la jumătate din pacienții cu tromboze venoase³.

Riscul la tromboză venoasă, diferit în funcție de tipul trombofiliei și potențat prin asocierea acestora, este amplificat de prezența factorilor dobândiți cu acțiune protrombotică circumstanțială – traumatisme, intervenții ortopedice și chirurgicale, sarcina, tratamentul cu anticoncepționale orale etc., sau cu acțiune permanentă – sindromul anticorpilor antifosfolipidici, neoplaziile, insuficiența cardiacă, sindromul nefrotic, imobilizarea prelungită. Riscul trombotic este mic prin intervenția izolată a anomaliilor genetice ale sistemului coagulare/fibrinoliză, ale sistemului inflamație vasculară/sistemică, sau a factorilor dobândiți, este intermediar prin asocierea factorilor dobândiți cu anomalii genetice ale sistemului coagulare/fibrinoliză sau cu cele ale sistemului inflamație vasculară/sistemică și este înalt în prezența concomitentă a factorilor dobândiți, anomaliilor genetice în sistemul coagulare/fibrinoliză și sistemul inflamație vasculară/sistemică². Datele prezentate explică evoluția frecvent asimptomatică a pacienților cu trombofilii ereditare și creșterea incidenței tromboflebitelor cu vârsta prin facilitarea riscului cumulată.

Manifestări clinice

Implicarea trombofiliilor ereditare în apariția tromboflebitelor este sugerată prin:

- debutul trombozelor venoase la vârsta <45 ani;
- antecedente heredocolaterale flebitice;
- apariția tromboflebitei în absența factorilor dobândiți de risc, în timpul sarcinii, tratamentului cu anticoncepționale sau a celui de substituție hormonală, asocierea la femei cu avorturi recurente și la cele ce au născut copii decedați;
- localizarea frecventă a trombozelor la nivelul venelor profunde ale membrilor inferioare, dar și în alte teritorii venoase (vene superficiale, vena brahială, vene renale, vena centrală a retinei etc.);
- rezistență la tratamentul anticoagulant – prezență în unele trombofilii;
- recidive uneori frecvente, îndeosebi în primele 3 - 6 luni de la episodul flebitic.

Rolul trombofiliilor ereditare în apariția trombozelor arteriale este mai puțin evaluat. Datele din literatură asociază risc crescut de aterotromboză pentru homoziigoții mutației C677T a genei metiltetrahidrofolatreductazei, homoziigoții F V Leiden și subiecții cu creșterea nivelului PAI-1⁴. Purpura necrotică indusă de tratamentul cu warfarină la subiecții cu deficit de proteină C și S și purpura fulminans neonatală ce apare la homoziigoții tipului I de deficiență a proteinelor C și S au ca substrat microtromboza arteriolară și capilară^{3,4}.

TROMBOFILIIILE EREDITARE

La gravide, heterozigotismul pentru F V Leiden, mutația G20210 a genei protrombinei și mutația C677T a genei metiltetrahidrofolatreductazei asociază la 52% din cazuri patologie de sarcină: avorturi spontane, întârzierea creșterii fetale, preeclampsie, dezlipire de placentă și nașterea de copii decedați⁵. Riscul de avort spontan a fost frecvent și la gravide cu deficiență de proteină C, deficiență de proteină S și exces de activitate PAI-1^{6,7}.

British Committee for Standards in Haematology recomandă „screening” paraclinic pentru diagnosticul trombofiliilor ereditare la pacienții cu:

- tromboembolism venos cu debut la <45 ani;
- tromboză la orice vârstă, apărută în afara intervenției factorilor dobândiți de risc;
- tromboflebite recurente;
- tromboze cu localizare în teritorii atipice: vene superficiale, renale, vena mezenterică, vena centrală a retinei etc.;
- tromboze neonatale inexplicabile;
- tromboflebite în timpul sarcinii, tratamentului cu contraceptive orale sau de substituție hormonală; la femei cu pierderi recurente de sarcină;
- tromboze venoase în prezența AHC tromboflebitice și a diagnosticului intrafamiliar de FV Leiden;
- necroză cutanată la cumarinice;
- tromboze arteriale la <30 ani⁸.

PRINCIPALELE TIPURI DE TROMBOFILII EREDITARE

Factorul V Leiden

Factorul V Leiden descris în 1993 de Dahlback și colab., ca fenotip „de laborator” asociat rezistenței la proteina C activată (PCA), apare secundar substituției adeninei cu guanina în nucleotidul 1691 al genei FV urmată de înlocuirea argininei cu glutamina în poziția 506 a structurii proteice a FV (Gln506Arg)⁹. Factorul V Leiden explică 90% din cazurile de rezistență la PCA. Pentru 10% din cazuri rezistența la PCA este secundară sarcinei, trombozelor venoase, CID etc., și extrem de rar este consecința altor anomalii genetice^{10,11}. Prevalența mare în populație a FV Leiden a fost explicată prin apariția mutației în urmă cu 20 000-30 000 ani și prin faptul că FV Leiden asociază risc scăzut de embolism pulmonar în etapa prefertilă și fertilită¹² și risc redus de sângerare posttraumatică sau intrapartum – cauze frecvente de deces în perioada premodernă. Pentru factorul V Cambridge riscul tromboembolic apare mai mare decât pentru FV Leiden, iar pentru factorul V Hong - Kong riscul trombotic nu este încă evaluat¹¹.

Mecanism protrombotic

Factorul V participă în hemostază prin activitate duală: procoagulantă și anticoagulantă. Intervenția

procoagulantă este realizată de FV activat (F Va) – cofactor enzimatic esențial al F Xa în generarea trombinei. În absența F Va intervenția F Xa în generarea trombinei este practic inexistentă^{13,14}. Efectul anticoagulant apare secundar proteolizei F V și a F Va prin proteina C activată (PCA), cu obținerea fragmentelor proteolitice ale FV ce contribuie în prezența proteinei S la inactivarea proteolitică prin PCA a F VIIIa. Proteina C activată de trombina fixată la trombomodulina endotelială determină proteoliza parțială a FVa prin acțiune la nivelul Arg506, clivajul pentru inactivarea completă a F Va realizându-se la nivelul Arg 306¹⁵.

În prezența F V Leiden substituția Arg cu Gln în poziția 506 încetinește de 10 ori inactivarea proteolitică a FV Leiden și a FVa mutant. Scăderea proteolizei F V Leiden, urmată de apariția unui număr mic de fragmente a FV reduce intervenția anticoagulantă prin diminuarea proteolizei F VIIIa, iar scăderea inactivării proteolitice a FVa mutant cu menținerea proprietăților acestuia de cofactor al F Xa în generarea trombinei sporește efectele procoagulante^{13,14,16}.

Riscul trombotic

Deși prevalența FV Leiden în populație este mare, majoritatea adulților heterozigoți pentru F V Leiden nu au manifestări clinice de tromboflebită.

FV Leiden a fost identificat la 50% din copiii cu tromboflebite profunde ale membrilor inferioare¹⁷. Riscul trombotic este amplificat exponențial de coexistența altor trombofilii genetice, o treime din heterozigoții pentru FV Leiden asociind două anomalii genetice: deficiența proteinei S (38%), deficiența antitrombinei III (25%), deficiența proteinei C (19%), mutația G20210S a protrombinei (10%)¹⁸⁻²⁰. Riscul trombotic asociat F V Leiden este de 20 ori mai mare în prezența hiperhomocisteinemie^{21,22}.

La adulții cu tromboze venoase incidența FV Leiden variază între 20-60%¹⁴. Riscul trombotic crește de 7 ori la vârstnicii >60 ani, de până la 16 ori în timpul sarcinii și postpartum, de 5 ori la pacienții cu intervenție ortopedică de protezare totală a genunchiului²³ și de 2 ori la cei cu intervenții chirurgicale și neoplazii. În prezența FV Leiden riscul tromboembolic crește de 30 ori în perioada tratamentului cu anticoncepționale și de 4-15 ori în timpul terapiei de substituție hormonală^{24,25}. Riscul prin contraceptive orale apare mai mare în primul an de tratament²⁶ și este mai important după folosirea contraceptivelor de generația a treia decât a celor de generația a doua²⁷. Homozigotismul pentru FV Leiden în asociere cu anticoncepționalele orale crește de 100 ori riscul de tromboembolism²⁸. Tratamentul cu tamoxifen și modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici crește de asemenea riscul trombotic al pacienților cu heterozigotism pentru FV Leiden²⁹.

Corelații genotip-fenotip

Deși transmiterea F V Leiden este autozomal dominantă, penetranța este foarte variabilă, așa încât unii heterozigoți rămân asimptomatici, iar alții evoluează cu flebite de la vârstă tânără. Comparativ cu riscul trombotic în populația generală, riscul trombotic este de 5-10 ori mai mare pentru heterozigoții F V Leiden și de 50-100 ori mai mare pentru homozigoții F V Leiden³⁰. Homozigoții, în comparație cu heterozigoții FV Leiden au deci risc trombotic de 10 ori mai mare, au risc crescut de embolie pulmonară și rezistență la tratamentul anticoagulant. Asocierea heterozigotismului FV Leiden cu deficiența ereditară cantitativă a FV amplifică riscul trombotic și determină rezistență mai importantă la PCA; testele de laborator în această situație relevă rezistență la PCA asemănătoare cu cea întâlnită în homozigotismul FV Leiden, aspectul fiind definit ca „pseudohomozigotism“ pentru FV Leiden. Alelele HR2 ale FV codifică linkaj între mai multe tipuri de polimorfism ale genei FV ce asociază descreșterea concentrației FV cu scăderea activității de cofactor a FV în inactivarea prin PCA a FVIIIa. Haplotipul HR2 al FV cu incidență în populația generală de 8-10% asociază risc trombotic mediu atunci când este izolat și amplifică de 3 până la 10 ori riscul trombotic prin asociere cu heterozigotismul pentru FV Leiden³¹⁻³³. Riscul trombotic crește atunci când deficiența de FV este asociată cu deficiența de proteină C și S, sau cu deficiența de antitrombină III.

Particularități clinice

La pacienții cu FV Leiden tromboflebitele sunt localizate îndeosebi la nivelul venelor distale ale membrilor inferioare și uneori la nivelul venelor superficiale sau al venei centrale a retinei. Antecedentele heredocolaterale relevă frecvent tromboze venoase la descendenți. Riscul recurențelor trombotice este crescut în primele 6 luni de la episodul trombotic. Riscul mic de embolie pulmonară asociat localizării distale a tromboflebitelor a fost corelat cu speranța de viață asemănătoare a heterozigoților FV Leiden cu cea a populației generale³⁴.

La gravidele homozigote pentru FV Leiden, mai frecvent decât la cele heterozigote, apare risc crescut de pierderi fetale recurente în trimestrul doi și trei de sarcină³⁵⁻³⁷.

Majoritatea studiilor nu identifică FV Leiden ca factor de risc pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral ischemic^{38,39}. Unele rapoarte semnalează la heterozigoții pentru FV Leiden creșterea de 30 ori a riscului pentru infarctul miocardic la femeile tinere și fumătoare și incidență crescută la tineri a accidentului vascular cerebral ischemic⁴⁰.

Diagnostic de laborator

Testul de rezistență la proteina C activată este testul screening pentru diagnosticul FV Leiden și se bazează pe insuficiența PCA de a prelungi timpul de tromboplastină parțial activată (APTT).

- testul inițial de evaluare a rezistenței la PCA se efectuează prin determinarea APTT executat din plasma pacientului în prezența sau absența unei cantități standard de PCA. Adaosul de PCA prin inactivarea F Va și a F VIIIa încetinește coagularea și prelungeste APTT. Rezistența la PCA se caracterizează prin prelungire minimă a răspunsului APTT la adăugarea de PCA. Rezultatele exprimate ca raport APTT+PCA/APTT-PCA sunt diagnostice pentru rezistența la PCA pentru valori ale raportului <2. Testul are sensibilitate și specificitate de 85-90% pentru prezența FV Leiden. Specificitatea este scăzută dacă testul se efectuează sub tratament anticoagulant, în prezența anticoagulantului lupic sau în timpul sarcinii – datorită modificărilor de coagulare pe care le induce sarcina în evoluția procesului trombotic. Raportul APTT+PCA/APTT-PCA <2 corelează cu heterozigotismul și <1,5 cu homozigotismul pentru FV Leiden¹.

- testul modificat – Cromogenix utilizează plasma pacientului diluată 1:4 cu plasmă cu concentrație redusă a F Va în care s-a adăugat polibrene – neutralizator al heparinei. Spre deosebire de testul inițial, acest test poate fi efectuat în timpul episodului flebitic și al tratamentului anticoagulant, nu este influențat de prezența anticoagulantului lupic și are sensibilitate și specificitate ce se apropie de 100% pentru diagnosticul FV Leiden⁴¹.

- Analiza ADN a genei FV este indicată pentru diagnosticul de certitudine al FV Leiden atunci când testele screening sunt pozitive pentru rezistența la PCA, cu scopul de a diferenția prezența FV Leiden de:

- rezistența dobândită la PCA;
- anticoagulantul lupic;
- factorul V Cambridge, factorul V Hong – Kong;
- suspiciunea prezenței FV Leiden atunci când există valori de graniță ale testului „screening“ pentru rezistența la PCA⁴².

Analiza ADN a genei FV este utilă în diferențierea heterozigoților de homozigoți și a homozigoților de „pseudohomozigotismul“ FV Leiden⁴².

Deficiențele anticoagulanților naturali

Deficiențele anticoagulanților naturali includ: deficiența de antitrombină III, cofactor II al heparinei, proteină C și proteină S. Deficiențele anticoagulanților naturali pot fi cantitative – deficiențe de tip I – ce apar prin deleție genică sau prin mutații „frameshift“ cu sinteza unei molecule „trunchiate“ puțin stabilă și nedetectabilă în plasmă și deficiențe calitative – de tip II, consecință a mutațiilor punctiforme. Tipul I de deficiență este diagnosticat prin scăderea concentrației plasmatice a nivelului antigenic al moleculei – nivel imunologic scăzut, iar tipul II prin nivel antigenic normal și descreșterea activității funcționale – nivel biologic scăzut⁴³.

Deficiența de antitrombină III

Antitrombina III este o alfa 2 globulină care după fixarea pe heparan sulfatul endotelial sau pe molecula de heparină inactivează trombina, factorul Xa, XIa, IXa și XIIa, kallikreina etc. În prezența heparinei ținta preferată a antitrombinei III este trombina, urmată de F Xa. Descreșterea activității antitrombinei III determină scăderea neutralizării trombinei, reducerea activității proteinei C și S, cu diminuarea controlului generării trombinei, consecințe procoagulante și susceptibilitate la tromboze venoase⁴³.

Prevalența deficienței de antitrombină III este de 1 la 5000 subiecți pentru tipul I și de 7 la 5000 subiecți pentru tipul II⁴⁴. Deficiența de tip II este consecința anomaliilor locus-ului de fixare a antitrombinei la molecula de heparină. Deficiența de antitrombină III a fost semnalată la 2% din pacienții cu tromboze venoase⁴⁵.

Homozigotismul pentru tipul I de deficiență de antitrombină III este incompatibil cu supraviețuirea. Pentru homozigoții tipului II de deficiență a antitrombinei III supraviețuirea este posibilă deoarece mutația interesează numai domeniul de legare a antitrombinei III cu heparina⁴⁶. Pentru homozigoții tipului II de deficiență riscul trombotic începe din adolescență și crește cu vârsta, fiind de 90% la >60 ani⁴⁷. Tromboza venoasă adesea precipitată de factorii circumstanțiali de risc apare de obicei la nivele ale concentrației plasmatice antitrombinei III mai mici de 50-70% din activitatea biologică. Homozigoții deficienței de tip II prezintă tromboflebite cu evoluție severă, localizare frecvent ilio-femurală, risc crescut de embolie pulmonară și rezistență la terapia cu heparină de la nivele plasmatice ale antitrombinei III <60% din valoarea normală⁴⁸. Pot apărea flebite cu localizare la nivelul venelor renale, mezenterice, retiniene. Heterozigoții tipului I de deficiență a antitrombinei III au aceleași manifestări ca și homozigoții deficienței de tip II. Heterozigoții tipului II de deficiență au risc trombotic de numai 6%⁴⁹.

Diagnosticul deficienței antitrombinei III este sugerat de prelungirea inadecvat de mică a APTT sub heparinoterapie, iar diagnosticul de certitudine al deficienței antitrombinei III se face prin evidența scăderii concentrației plasmatice a antitrombinei III prin testare imunologică pentru tipul I de deficiență și prin nivele scăzute ale activității biologice pentru tipul II de deficiență. Scăderea nivelului plasmatic al antitrombinei III impune diferențierea formei ereditare de formele dobândite secundar prin consumul excesiv al antitrombinei III în timpul episoadelor trombotice, reducerea nivelului antitrombinei III sub heparinoterapie (10-15%), scăderea sintezei antitrombinei III în bolile hepatice cronice, supresia sintezei prin terapie estrogenică, pierderi renale de antitrombină III în sindromul nefrotic. Descreșterea nivelului antitrombinei III sub 70% este sugestivă pentru deficiența ereditară de antitrombină III^{43,48}.

Deficiența de proteină C

Proteina C sintetizată dependent de vitamina K la nivelul ficatului este un anticoagulant natural major, prin inactivarea FVa și FVIIIa în prezența cofactorilor proteină S și fosfolipide. Deoarece FVa și FVIIIa sunt cofactori ai activării FX și trombinei, proteina C acționează ca anticoagulant natural prin controlul generării trombinei și creșterea fibrinolizei⁵⁰.

Forma ereditară cea mai comună de deficiență a proteinei C este de tip I, cu transmitere autozomal dominantă. Heterozigoții deficienței proteinei C de tip I au nivel antigenic plasmatic al proteinei C de 30 - 60% din nivelul normal⁵¹. Mulți heterozigoți ai deficienței proteinei C rămân asimptomatici. Heterozigoții simptomatici ai deficienței de proteină C prezintă tromboflebite venoase profunde spontane în 70% cazuri, cu debut frecvent în tinerețe și evoluție complicată cu embolism pulmonar la 40-50% din cazuri^{47,52}. Apar frecvent tromboze ale venelor superficiale. Tratatamentul cu warfarină poate fi urmat de purpură necrotică datorită accentuării prin warfarină a depresiei sintezei hepatice a proteinei C, ce va conduce la apariția microtrombozelor arteriolo-capilare și a purpuri necrotice cutanate⁵³. Homozigoții tipului I de deficiență a proteinei C evoluează cu purpură fulminans neonatală⁵⁴. Testele de laborator relevă scăderea nivelului biologic și imunologic al proteinei C în tipul I de deficiență și reducerea nivelului biologic al proteinei C în tipul II de deficiență⁴³.

Deficiența de proteină S

Proteina S sintetizată în ficat pe cale dependentă de vitamina K circulă în sânge în proporție de 50% cuplată cu proteina ce leagă fracțiunea C4 a complementului. Proteina S este cofactor al PCA în inactivarea F Va și a F VIIIa prin creșterea afinității PCA pentru legarea de F Va și F VIIIa și este cofactor al proteinei C în acțiunea fibrinolică⁵⁵. Proteina S are efecte anticoagulante similare cu cele ale proteinei C în controlul generării trombinei prin inhibiția „complexului protrombinazelor“ (F Xa, F Va, fosfolipide) ce convertește protrombina în trombină și prin inhibiția „complexului tenazelor“ (F IXa, F VIIIa, și fosfolipide) ce transformă F X în F Xa.

Manifestările clinice ale deficienței de proteină S sunt similare cu cele ale deficienței de proteină C⁴⁷. Deficiența de tip I a proteinei S este forma cea mai frecventă și se caracterizează prin nivele plasmatice scăzute ale concentrației proteinei S totale și libere sau numai a concentrației proteinei C libere (nelegată de fracțiunea complementului C4-BP). Deficiența de tip II a proteinei C, mai rară, apare la nivele normale ale concentrației antigenice, cu scăderea activității biologice a proteinei S⁵⁶.

Deficiența cofactorului II al heparinei

Cofactorul II al heparinei inhibă trombina în prezența heparinei sau a dermatan sulfatului. Deficiența ereditară a cofactorului II al heparinei este

rară și a fost semnalată la pacienți cu tromboze venoase profunde în asociere cu heterozigotismul pentru F V Leiden sau cu deficiența de tip I a proteinei C⁵⁷.

Disfibrinogenemia

Disfibrinogenemia include anomalii calitative ale fibrinogenului ce conduc la reducerea capacității de legare a fibrinei la trombină sau la scăderea stimulării prin fibrină a activatorului tisular al plasminogenului^{58,59}. Majoritatea pacienților cu disfibrinogenemie rămân asimptomatici. În unele cazuri există tendința la sângerare minoră sau moderată, iar la 10% din subiecți apare risc de tromboze venoase⁶⁰.

EXCESUL FACTORILOR PROCOAGULANȚI

Mutația G20210A a protrombinei

Mutația G20210A a fost descrisă în 1996 ca mutație punctiformă prin substituția adeninei cu guanina în nucleotidul 20210 al genei protrombinei. Mutația G20210A antrenează creșterea concentrației de protrombină și inhibiția capacității PCA de a inactiva FVa⁶¹. Mutația G20210A crește de 1,5-3 ori riscul pentru tromboze venoase, fără creșterea riscului pentru infarctul miocardic acut sau pentru accidentul vascular cerebral ischemic, dar cu creșterea riscului pentru accidentul vascular cerebral ischemic în asociere cu terapia cu anticoncepționale orale⁶².

Creșterea concentrației F VIII

Prevalența creșterii permanente a concentrației F VIII este de 11% în populația generală și de 25% la pacienții cu tromboflebite. F VIII este procofactor ce accelerează prin F IXa activarea FX și generarea trombinei. Un alt posibil mecanism protrombotic asociat cu creșterea concentrației F VIII este facilitarea rezistenței dobândite la PCA⁶³.

Creșterea permanentă a concentrației serice a FVIII a fost semnalată la 50% din pacienții cu flebite spontane și la 50% din cei cu flebite declanșate în prezența factorilor de risc dobândiți. Creșterea concentrației serice a F VIII >150 UI/dl s-a dovedit a fi factor de risc independent pentru tromboflebitele spontane⁶⁴. Date actuale semnalează risc moderat de embolism pulmonar la pacienții cu tromboflebite și creșterea concentrației F VIII⁶⁵.

DEFICIENȚA FACTORILOR FIBRINOLITICI

Deficiența congenitală de plasminogen este anomalia ereditară cea mai frecventă între anomaliile ereditare ale factorilor fibrinolitici asociați trombozelor venoase. Tromboflebitele apar de la un nivel plasmatic al plasminogenului <40% din activitatea biologică⁶⁶. Deficitul de tip II al plasminogenului cu transmitere autozomal dominantă este mai frecvent

decât deficitul de tip I. Clinic, în deficitul de plasminogen, trombozele venoase apar din adolescență, iar riscul trombotic crește cu vârsta. Embolizarea pulmonară este frecventă.

Deficiența activatorului tisular al plasminogenului și excesul inhibitorului activatorului tisular al plasminogenului nu au fost asociate tromboembolismului venos⁶⁷, dar au fost implicate în promovarea leziunilor aterosclerotice.

MECANISME PROTROMBOTICE COMPLEXE

Hiperhomocisteinemia

Homocisteina – forma redusă a metioninei, este metabolizată intracelular prin remetilare la metionină și transulfurare la cistation ca urmare a intervenției metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) și respectiv a cistationin β -sintetazei (CBS).

Homozigotii cu deficiență CBS (cu prevalență de 1 la 335 000 de nașteri) asociază anomalii de dezvoltare a scheletului cu retardare mintală și au boală trombotică arterială și venoasă cu debut precoce⁶⁸. Heterozigotii deficienței CBS (cu prevalență în populația generală de până la 1%^{68,69}) au hiperhomocisteinemia ușoară și risc de boală aterosclerotică prematură. În deficiențele netratate ale heterozigotilor CBS, în 50% din cazuri apar evenimente trombotice înainte de 30 ani, riscul la tromboze fiind de 2,5 ori mai mare la pacienții cu hiperhomocisteinemie cu nivel >95 percentile⁷⁰. Homozigotii mutației termolabile a genei MTHFR cu prevalență de 5-12% în populația caucasiană au hiperhomocisteinemia importante și aceleași manifestări clinice ca și homozigotii deficienței CBS.

Mecanismul protrombotic al hiperhomocisteinemiei este complex și include disfuncție endotelială ce induce activitate procoagulantă prin creșterea expresiei factorului tisular și descreșterea expresiei heparansulfatului. Mecanismele de acțiune hipercoagulantă a homocisteinei sunt complexe și asociază amplificarea formării trombinei prin creșterea nivelului F XII și a activității F V, inhibiția expresiei trombomodulinei și a activării proteinei C. Riscul la tromboză crește în raport cu creșterea concentrației serice a homocisteinei⁷¹ și poate fi precipitat de asocierea cu insuficiența renală, hipotiroidia, carcinomul de sân, ovar, pancreas, lupusul sistemic, poliartrita reumatoidă și tratamentul cu metotrexat, dieta bogată în metionină și săracă în folați, vitamina B₆ și B₁₂^{81,82}.

Particularitatea clinică asociază semnele aterosclerozei simptomatice precoce cu cele ale bolii tromboembolice. Diagnosticul statutus-ului de heterozigot utilizează cromatografia de înaltă performanță (HPLC) și imunotestarea.

STRATEGIA DIAGNOSTICULUI PARACLINIC ÎN TROMBOFILIIILE EREDITARE

Diagnosticul de laborator pentru pacientul cu tromboflebită începe prin determinarea timpului de protrombină și a timpului de tromboplastină parțial activată (APTT).

Vor fi testați pentru trombofilii ereditare pacienții cu suspiciune clinică pentru trombofilie ereditară⁷². Au prioritate „înalță” testele de diagnostic pentru trombofiliiile cu cea mai mare prevalență: F V Leiden, F VIII, hiperhomocisteinemie; au prioritate „intermediară” testele pentru diagnosticul deficienței de antitrombină III, proteina C, proteină S și prioritate „joasă” cele ce evaluează trombofiliiile ereditare cu prevalență mică – disfibrinogenemia, excesul PAI-1 etc.

Perioada optimă pentru testare este în afara episoedului acut trombotic și a terapiei anticoagulante, deoarece în timpul procesului flebitic crește concentrația F VIII și scade prin consum concentrația proteinei C și S. Anticoagularea cu heparină nefracționată scade nivelul plasmatic al antitrombinei III, iar warfarina diminuează nivelul plasmatic al proteinelor C și S.

Cel mai cuprinzător și cost-eficient test „screening” pentru diagnosticul trombofiliiilor ereditare cu „prioritate înaltă” este testul rezistenței la proteina C activată, deoarece acesta este modificat în prezența celor mai prevalente trombofilii: FV Leiden, anticoagulant lupic, creșterea concentrației plasmatice a factorului VIII⁹. Dacă testele cu „prioritate înaltă” sunt negative se va determina nivelul biologic și antigenic al antitrombinei III, proteinei C și proteinei S. Dacă testele menționate sunt negative, se vor efectua testele cu „nivel redus” de prioritate, pentru evaluarea disfibrinogenemiei, deficitului tPA și excesului PAI1.

Incrimnarea eredității trombofiliei presupune excluderea factorilor dobândiți ce pot determina modificări biologice asemănătoare.

IMPACTUL TROMBOFILIIILOR EREDITARE ASUPRA TRATAMENTULUI TROMBOZELOR VENOASE

Tratamentul episodului trombotic

Heparinoterapia include heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică (LMWH). Dozele de heparină nefracționată se vor ajusta pentru obținerea APTT de 50-90 msec. Doza de LMWH se administrează per kg corp pentru menținerea unui vârf al activității anti Xa de 0,4-1,1 U/ml la 4 ore de la administrarea subcutană pentru LMWH cu administrare la 12 ore și de 1,0-2,0 U/ml la 4 ore pentru LMWH cu administrare în doză unică/zi^{73,74}. Deși

administrarea LMWH nu necesită supraveghere prin teste de laborator, anumite circumstanțe – insuficiența renală, greutatea <40 kg și >150 kg, sarcina, nou născuții, copiii, pacienții cu risc crescut de sângerare prin chirurgie sau traumatisme recente – necesită monitorizarea eficienței anticoagulante prin determinarea activității anti F Xa. Pentru gravide, heparina nefracționată are dezavantajul administrării continue în perfuzie endovenoasă, al nevoii de ajustare a dozelor în raport cu aPTT și riscul osteoporozei secundar heparinoterapiei prelungite. LMWH apar avantajoase prin administrarea unică sau de 2 ori/zi, prin nevoia redusă de monitorizare și de ajustare a dozelor, precum și prin riscul scăzut de osteoporoză secundară. În timpul sarcinii a fost demonstrată siguranța și eficacitatea LMWH în terapia și profilaxia tromboembolismului, dar nu este încă precizată doza optimă și nici intervalele de timp la care este necesară evaluarea eficienței prin determinarea activității anti F Xa. Studiile clinice au utilizat în timpul sarcinii, în administrare subcutană, dalteparină 2500 – 22 000 U/zi, enoxaparină 2500-8000 (20-80 mg/zi), nadroparină 2050-15 000U/zi funcție de greutatea corporală, dozele mai mari fiind administrate gravidelor cu risc trombotic înalt, deficiență de antitrombină III, trombofilii asociate⁷⁵. Se recomandă administrarea LMWH în doză/kg considerând și creșterea greutății din sarcină, cu ajustarea dozei prin monitorizarea activității anti Xa⁸⁷. Deoarece clearance-ul LMWH scade post partum, se recomandă scăderea dozelor în prima săptămână după naștere⁷³. În insuficiența renală, dozele de LMWH vor fi ajustate după timpul de înjumătățire a LMWH, care este de 1,5-2 ori mai mare la un clearance de creatinină <10 ml/min⁷⁶.

În deficiența ereditară de antitrombină III, rezistența la terapia cu heparina nefracționată impune tratament anticoagulant cu heparine cu greutate moleculară mică, sau Fondaparinux – pentazaharida cu efect anti F Xa ce s-a dovedit la fel de eficientă ca heparina nefracționată în tratamentul emboliei pulmonare stabile hemodinamic⁷⁷ sau medicație antitrombinică – ximelagatran, hirulog etc. Pentru cazurile cu activitate antitrombinică <50% din nivelul bazal a fost recomandată asocierea de concentrate antitrombinice. Repetarea la 24 ore a concentratului de antitrombină III în doză de 60% din cea inițială asigură un nivel plasmatic de 80% al antitrombinei III la 24 ore.

În deficiențele severe de proteină C și S se va asocia plasmă proaspătă sau concentrate de F IX ce conțin cantități importante de proteină C și S⁴².

Anticoagulantele orale se vor administra concomitent cu heparinoterapia timp de 5 zile, deoarece înaintea reducerii sintezei protrombinei warfarina reduce sinteza de proteine C și S, ce poate determina purpură necrotică cutanată. Forma severă a purperei necrotice la warfarină cu scădere importantă a nivelului proteinei C necesită administrare de plasmă

Tabelul 2: Durata tratamentului cu anticoagulante orale în trombozele venoase

3-6 luni	Factori majori de risc cu acțiune reversibilă, limitată în timp (chirurgie, traumatisme, boli medicale)
6 luni	Factori de risc în afara trombofiliei dobândite sau ereditare (terapie estrogenică, traumatisme minore, călătorii pe distanțe lungi)
6 luni (se va considera extinderea terapiei)	Evenimente trombotice neprovocate, fără trombofilie moștenită sau dobândită; heterozigoții pentru factorul V Leiden și pentru mutația 20210 a genei protrombinei
12 luni până la indefinit	Tromboze recurente neprovocate cu sau fără dovada trombofiliei dobândite sau moștenite, deficiența de antitrombină III, proteină C, proteină S, homozigoții F V Leiden, dublu heterozigotism, trombofilii combinate, neoplazii, factori de risc dobândiți cu acțiune permanentă, eveniment amenințător de viață (embolism pulmonar masiv etc.)

proaspătă sau concentrate de F IX, heparinoterapia și antiagregantele fiind ineficiente în controlul trombozelor din această stare⁴³.

Anticoagulantele orale vor fi administrate au un INR de 2-3, ce apare eficient inclusiv pentru homozigoții F V Leiden⁷⁸.

Terapia anticoagulantă este indicată pe o perioadă de 6 luni după primul episod flebitic la pacienții trombofilici cu risc redus de recurență și pe termen lung pentru pacienții cu tromboembolism recurent, homozigoții F V Leiden, pacienții cu deficiență de antitrombină III, anomalii multiple ale factorilor hemostazei, precum și pentru cei cu persistența factorilor dobândiți⁷⁹. Dacă tromboflebita este spontană și nu sunt disponibile teste pentru dovada asocierii cu

trombofilii ereditare sau dobândite, durata tratamentului cu anticoagulante orale este de cel puțin 6 luni. Pentru pacienții cu tromboflebite recurente, deficiență de antitrombină III, proteină C, proteină S și pentru homozigoții FV Leiden, sau cu trombofilii ereditare combinate, durata tratamentului anticoagulant este de minimum 12 luni, la aprecierea clinicianului cu prelungire pe tot parcursul vieții⁸¹ (Tabelul 2).

Profilaxia primară

Profilaxia primară în trombofilii ereditare are ca scop evitarea episodului trombotic la persoane cu diagnostic de trombofilie ereditară fără antecedente trombotice, aflate la risc crescut tromboflebitic prin prezența factorilor dobândiți de risc: perioada pre- și postoperatorie, imobilizare prelungită, sarcină, tratament cu anticoncepționale orale etc.

Profilaxia se face prin administrarea LMWH în doze care să realizeze un vârf al activității anti Xa de 0,1-0,2 U/ml la 4 ore de la administrarea subcutană a LMWH cu administrare la 12 ore. Deoarece nu există studii clinice care să abordeze acest aspect, durata profilaxiei primare va fi apreciată de clinician.

În prezența trombofilii, măsurile de profilaxie primară asociază menținerea greutății ideale, exercițiu fizic regulat, abandonul fumatului, evitarea imobilizării prelungite; ciorap elastic și hidratare în timpul călătoriilor lungi; ciorap elastic și anticoagulare în perioada pre- și postoperatorie; controlul diabetului, dislipidemie, insuficienței cardiace etc.

Riscul mare de tromboembolism din timpul sarcinii pentru femeile homozigote pentru F V Leiden, pentru cele cu antecedente de tromboflebite spontane sau apărute în timpul terapiei cu anticoncepționale, precum și pentru gravidele cu factori de risc dobândiți asociați indică profilaxie anticoagulantă cu heparină nefracționată sau cu heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparină, nadroparină) în timpul sarcinii și administrarea de warfarină în primele 6 luni postpartum⁷⁹.

Bibliografie

- Ridker PM. Inherited Risk Factors for Venous Thromboembolism: Implications for Clinical Practice. *Clin Cornerstone* 2002; 4(6):18-30
- Bernardi F. Dialogues in cardiovascular medicine. 2002
- Middeldorp S, Büller HR, Prins MH, Hirsh J. Approach to the thrombophilic patient. In: ColmanRW, HirshJ, MarderVJ, ClowesAW, GeorgeJN, editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1085-100
- Bick RL, Ukar K. Hipercoagulability and thrombosis. *Haematol Oncol Clin North Am* 1992;6: 1421-26
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13
- Foka ZJ, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Human Reproduction* 2000;15:458-462
- Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999;72:765-774
- Sheppard DR, Wood. Activated Protein C Resistance. The Most Common Risk Factor for Venous Thromboembolism. *J Am Board Fam Pract* 13(2):111-115, 2000
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004-1008
- Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T (1998) Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 91:1140-4
- Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R (1998) A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998; 91:1135-9
- Zivelin A, Griffin JH, Xu X, et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1997;89:397-402
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67

TROMBOFILILE EREDITARE

14. Gerry AF, Nicolaes GA, Dahlback B. Factor V and thrombosis disease. Description of a Janus-faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:529-538
15. Nicolaes GA, Tans G, Thomassen MC, Hemker HC, Pabinger I, Varadi K, Schwarz HP, Rosing J. Peptide bond cleavages and loss of functional activity during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 21158-21166
16. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, et al. Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavage during inactivation of factor Va and Factor Va R506Q by activated protein C. *J Biol Chem* 1995; 81:27852-27858
17. Sifontes MT, Nuss R, Hunger SP, Waters J, Jacobson LJ, Manco-Johnson M. Activated protein C resistance and the factor V Leiden mutation in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 57:29-32
18. Koeleman BPC, Reitsma PH, Allart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994;84:1031-1035
19. Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995;85:3518-3523
20. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94: 2590-25
21. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-1782
22. Bick L, Roger, Harold Kaplan. Current concepts of thrombosis: prevalent trends for diagnosis and management. *Medical Clinics of North America* 1998;82(3): 409-445
23. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee—a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18-21
24. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348:981-3
25. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817-21
26. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49-52
27. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6
28. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7
29. Weitz IC, Israel VK, Liebman HA. Tamoxifen-associated venous thrombosis and activated protein C resistance due to factor V Leiden. *Cancer* 1997;79: 2024-7
30. Chrobak L, Dulicek P. Resistance to activated protein C as pathogenic factor of venous thromboembolism. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 1996;39:55-62
31. Zoller B, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Thrombophilia as multigenic disease. *Haematologica* 1999;84:59-70
32. Faioli EM, Franchi F, Bucciarelli P, Margaglione M, De SV, Castaman G, et al. Coinheritance of the HR2 haplotype in the factor V gene confers an increased risk of venous thromboembolism to carriers of factor V R506Q (factor V Leiden). *Blood* 1999;94:3062-6
33. Luddington R, Jackson A, Pannervallam S, Brown K, Baglin T. The factor V R2 allele: risk of venous thromboembolism, factor V levels and resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 2000;83: 204-8
34. Hille ET, Westendorp RG, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Blood* 1997; 89:1963-7
35. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, Girolami A. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1999;82:1237-9
36. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999;130:736-9
37. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998;128:1000-3
38. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-7
39. Eskandari MK, Bontempo FA, Hassett AC, Faruki H, Makaroun MS. Arterial thromboembolic events in patients with the factor V Leiden mutation. *Am J Surg* 1998;176:122-5
40. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8
41. Svensson PJ, Zoller B, Dahlback B. Evaluation of original and modified APC-resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. *Thromb Haemost* 1997;77:332-5
42. American College of Medical Genetics. Consensus statements on factor V Leiden mutation testing 2001
43. Bick RL, Ancypa D. Blood protein defects associated with thrombosis. *Clinics in Laboratory Medicine* 1995;15 (1):125-179
44. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCalf F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106-12
45. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia. Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
46. Boyer C, Wolf M, Vedrenne J, Meyer D, Larrieu MJ. Homozygous variant of antithrombin III: AT III Fontainebleau. *Thromb Haemost* 1986;56:18-22.
47. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency: a cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose - und Homeostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
48. Mayer M, Samama Laboratory monitoring of unfractionated heparin treatment. *Clinics in Laboratory Medicine* 1995; 15:(1), 109-118
49. Girolami A. The incidence of thrombotic manifestation in AT III abnormalities. *Thromb Haemost* 1987;57:123-134
50. Stephany L, Perry, Thomas L. Ortel Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clinics in Chest Medicine* 2003;24:1-16
51. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. *Thromb Haemost* 1995;73:876-89.
52. Brokmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch family. *N Engl J Med* 1983;309:340
53. Bick RL, Baker WF. Disseminated intravascular coagulation. *Haematol Pathol* 6:1;1992
54. D'Angelo A, Lochart MS, D'Angelo SV. Protein S is a cofactor for activated protein C neutralization of an inhibitor of

REFERATE GENERALE

- plasminogen released from platelets. *Blood* 1987;6:231
55. Marciniac E, Wilson HO, Marlar EA. Neonatal purpura fulminans: A genetic disorders related to the absence of protein C in blod. *Blood* 1985;65:15
 56. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44
 57. Bernardi F, Legnani C, Micheletti F, Lunghi B, Ferraresi P, Palareti G, et al. A heparin cofactor II mutation (HCII Rimini) combined with factor V Leiden or type I protein C deficiency in two unrelated thrombophilic subjects. *Thromb Haemost* 1996;76:505-9
 58. Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:311-9
 59. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. *Thromb Haemost* 1995;73:151-61
 60. Mammen EF: Fibrinogen abnormalities. *Semin Thromb Hemost* 1983;9:1-3
 - Koeleman PBC, van Rump D, Hamulyak K, Reitsma PH, Bertina RM. Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995;74:580-583
 61. Smirnov MD, Safa O, Esmon NL, Esmon CT. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999;94:3839-46.
 62. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797
 63. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:731-8
 64. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-155
 65. Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Mansouri TB, Wahler D, Keller F. Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:289-92.
 66. Candrina R, Goppini A. Antithrombin III deficiency. *Blood Rev* 1988;2:239-246
 67. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95:1517-32
 68. Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparin LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677>Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-21
 69. Marz W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z Kardiol* 2000;89:575-86
 70. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6. Schulman S. Duration of anticoagulants in acute or recurrent venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:321-325
 71. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50
 72. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31
 73. Aguilar D, Goldhaber S. Clinical uses of low-molecular-weight heparins. *Chest* 1999;115:1418-23
 74. Mammen EF, Arcelus J, Messmore H, Altman R, Nurmohamed M, Eldor A. Clinical differentiation of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl3):135-44
 75. Makatasaria AD, Bitsadze VO, Dolgusina NV Use of the low molecular weight heparin Nadroparin during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2003;19(1):4-12
 76. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre M-F, et al. Delayed elimination of enoxaparine in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991;63:385-90
 77. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21 century *N Engl J Med.* 2003;349:1695-1702
 78. Baglin C, Brown K, Luddington R, Baglin T Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR506Q) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors. East Anglian Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 1998;100:764-8
 79. Middeldorp S. (2003). Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications - No. *J Thromb Haemost.* 2003;1, 2073-2074
 80. Ornstein D L, . Cushman M *Circulation.* 2003;107:94
 81. Lancaster L Hypecoagulable status and thromboembolic disease *Pulm Crit Care* 1998;15:3
 82. Malinov RM, Ducimetrier P, Luc G et al. Plasma homocysteine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two population at contrasting risk for coronary risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;26:27-34

***Acum
puterea***

NUROFEN[®]

are formă de **gel**

- ***Fără culoare, fără miros.***
- ***Tratează durerile musculare și articulare.***



Ortanol[®]

omeprazol

capsule a 20 mg x 14/flacon

- 🔥 Calmează rapid durerile epigastrice și pirozsisul
- 🔥 Este tratamentul de elecție:
 - al bolii de reflux gastroesofagian
 - al ulcerului peptic
 - al infecției cu *Helicobacter pylori*
- 🔥 Reduce recidivele bolii de reflux gastroesofagian, ulcerului și infecțiilor cu *Helicobacter pylori*
- 🔥 Se administrează în doză unică zilnică



O nouă companie Sandoz

Lek Pharmaceuticals d.d. reprezentat în România de LeK PharmaTech SRL, Calea 13 Septembrie, nr. 90, București, Tel 403 45 58

ESOFAGUL BARRETT

Oliviu Pascu

REZUMAT

Esofagul Barrett este o modificare endoscopică și histologică specifică în esofagul inferior, rezultat al bolii de reflux gastroesofagian. Metaplazia intestinală la nivelul esofagului favorizează apariția carcinomului esofagian, care întrece ca frecvență carcinomul scuamos.

Articolul prezintă definiția esofagului Barrett, care presupune obiectivarea endoscopică și histologică. Sunt trecute în revistă rolul patogen al bolii de reflux gastro-esofagian și factorii care favorizează refluxul. Factorii și etapele carcinogenezei în esofagul Barrett sunt de asemenea prezentate. În final sunt trecute în revistă metodele de tratament ale bolii de reflux gastro-esofagian și ale esofagului Barrett.

Cuvinte cheie: esofag, boală de reflux, endoscopic

În 1950, Norman Barrett a descris un ulcer esofagian dezvoltat pe o mucoasă columnară, de tip gastric¹. S-a crezut atunci că este vorba de un esofag scurt, joncțiunea eso-gastrică situându-se intratoracic. Așa s-a născut ceea ce francezii cunosc sub numele de brahi-esofag iar în literatura română se descria sub denumirea de endo-brahi-esofag. Mai târziu s-a stabilit legătura cu refluxul gastro-esofagian, respectiv cu esofagita de reflux²⁻⁴. Importanța esofagului Barrett constă în filiația sa directă cu adenocarcinomul esofagian. Iar acesta este în creștere evidentă în țările vestice; această formă histologică întrece în frecvență cancerul scuamos, dominant până nu demult⁵. Iată de ce o trecere în revistă a datelor recente privind diagnosticul și tratamentul esofagului Barrett este de mare interes. Aceasta cu atât mai mult cu cât boala de reflux gastroesofagian (BRGE) se întâlnește tot mai frecvent, iar tratamentul corect al acesteia înseamnă prevenirea esofagului Barrett și implicit a cancerului esofagian.

DEFINIȚIE

Definirea esofagului Barrett a preocupat medicii gastroenterologi cu mult timp în urmă. Comisiile de specialitate au încercat să stabilească criterii certe de diagnostic din mai multe motive. Întâi pentru că pentru diagnosticul esofagului Barrett nu este suficientă numai existența mucoasei de tip columnar. Este indispensabilă dovedirea existenței metaplaziei intestinale, o metaplazie intestinală specializată, cu identificarea celulelor mucosecretante.

Pe de o parte, pentru diagnostic, este necesară documentarea histologică, deci biopsia. Apoi, pentru buna localizare a acesteia este obligatorie identificarea corectă a joncțiunii eso-gastrice, care se găsește la terminarea pliurilor gastrice. Altfel, recoltarea bioptică se poate face sub-joncțional și să constatăm, eronat, prezența mucoasei de tip columnar. Mai mult, la nivelul joncțiunii pot exista insule de metaplazie intestinală, nepericuloasă pentru evoluția ulterioară, dar care pot genera diagnosticul eronat. Astfel, diagnosticul esofagului Barrett este rezultatul colaborării

între descrierea endoscopică și aspectul histologic al unei biopsii corect direcționate. Din punct de vedere endoscopic, dificultățile nu se opresc aici. Clasic, mucoasa metaplaziată se recunoaște prin culoare, roșu-aprins ca și cea gastrică, care se prezintă sub forma unei limbi sau flăcări și care are o lungime de cel puțin 3 cm. Există însă și Barrett scurt, sub 3 cm sau Barrett foarte scurt sub forma unor insule metaplazice situate deasupra joncțiunii eso-gastrice^{6,7}.

În consecință, definiția trebuie să țină seama de toate aceste componente. Gastroenterologii americani au stabilit următoarea definiție:

„Esofagul Barrett este o modificare a epitelului esofagian, indiferent de lungime, care poate fi recunoscută endoscopic și confirmată histologic prin biopsie ca având metaplazie intestinală”^{6,7}.

De fapt, endoscopic se observă metaplazia columnară, prin modificările de culoare ale mucoasei, iar histologic se evidențiază metaplazia intestinală. Rezultă că, la examenul endoscopic, diagnosticul de Barrett se poate face prin identificarea zonei de mucoasă columnară, dar siguranța diagnosticului este dată de aspectul histologic.

PATOGENEZĂ

Esofagul Barrett se dezvoltă în urma evoluției îndelungate a refluxului gastro-esofagian (RGE). Studiile efectuate arată că simptomatologia de reflux (BRGE) există de mai mulți ani la persoanele cu esofag Barrett și cu cât evoluția refluxului este mai îndelungată cu atât șansele de apariție a modificărilor specifice sunt mai mari⁸. Factorii de risc sunt durata refluxului mai mare de 5 ani, vârsta peste 50 de ani, sexul masculin și rasa albă. Un studiu suedez arată prezența esofagului Barrett la 40% dintre subiecții cu simptome de BRGE de mai mult de 10 ani^{2,4}.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o entitate clinică reprezentată de totalitatea simptomelor clinice și modificărilor morfologice macroscopice ale mucoasei esofagiene induse de refluxul gastro-esofagian. Simptomele clinice și modificările morfologice pot fi prezente concomitent sau pacienții dezvoltă doar simptome subiective^{8,9}. Modificările endoscopice ale mucoasei esofagiene se pot constata și la pacienți asimptomatici. Atunci când modificările morfologice sunt prezente diagnosticul este de esofagită de reflux. Rezultă că BRGE este un cadru mai larg determinat de prezența simptomelor, iar diagnosticul de esofagită de reflux este rezervat pacienților la care examenul endoscopic constată modificări ale mucoasei esofagiene. O parte dintre aceștia pot fi asimptomatici.

BRGE este o afecțiune foarte frecventă. Studiile recente arată că aproape 10% din populație acuză arsuri retrosternale zilnic și 14% cel puțin o dată într-o săptămână. Bolnavii respectivi reprezintă o proporție

Tabelul 1: Etapele diagnosticului în esofagul Barrett

Etapele diagnosticului	Caracteristici
Identificarea joncțiunii eso-gastrice	Capătul proximal al pliurilor gastrice
Identificarea zonei metaplazice	Prelungire sub formă de flăcără a zonei de mucoasă gastrică, culoare roșu aprins
Diagnosticul metaplaziei	Prelevarea biopsiei din zona modificată
Riscul cancerizării	Constatarea displaziei

ESOFAGUL BARRETT

însemnată din consultațiile ambulatorii ale medicului de familie dar mai ales ale gastroenterologului. Cu toate acestea, cei mai mulți dintre pacienți nu se adresează medicului, cel mai adesea practicând automedicația sau nu se tratează.

Refluxul gastro-esofagian este favorizat de o serie de factori: alimentari, medicamente, fumat, obezitate, graviditate, hernie hiatală, intervenții chirurgicale. Aceștia intervin pe una sau mai multe verigi ale mecanismelor fiziologice antireflux^{3,8}.

Astfel, hiatusul diafragmatic, unghiul lui His și presiunea sfincterului esofagian inferior (SEI) sunt factorii anatomici principali antireflux. La cei mai mulți pacienți se constată un tonus scăzut al SEI (normal ~20-25 mmHg) sau perioade de relaxare în afara deglutiției. Funcționalitatea eficientă este redusă în herniile hiatale cu situarea SEI intratoracic. Tonusul SEI este influențat de alimente (proteinele și glucidele cresc tonusul, grăsimile îl scad), de medicamente (anticolinergicele, teofilina, nitrații, inhibitorii canalelor de calciu scad tonusul), de alcool în cantități mari și de fumat.

Motilitatea esofagiană este modificată la pacienții cu BRGE. La aproape 1/3 dintre aceștia se constată o reducere a amplitudinii undelor peristaltice sau a frecvenței acestora. Aceasta are un efect nefavorabil asupra mecanismelor de curățare a esofagului de materialul refluat. Un alt factor important de curățare este saliva. Reducerea salivăției la fumători explică rolul important al fumatului în producerea BRGE. Clinostatismul favorizează stagnarea refluatului în esofag și astfel gravitația nu mai funcționează ca mecanism de curățare esofagiană.

Tulburarea de motilitate gastrică cu întârzierea golirii stomacului duce la creșterea presiunii intragastrice, care produce hipersecreție de acid clorhidric și favorizează un reflux agresiv.

Același efect îl au și mesele copioase sau consumul excesiv de lichide gazoase. Stenozele duodenale (ulceroase, maligne, congenitale) sunt însoțite constant de esofagite severe.

Agresivitatea refluatului este un factor patogenetic important. Ulceroșii care au o hipersecreție de acid clorhidric fac mai des esofagite. De asemenea, asocierea refluxului duodeno-gastric poate aduce în esofag sucii duodenal bogat în acizi biliari și fermenți pancreatici care agravează leziunile esofagiene. Se pare că apariția și evoluția esofagului Barrett depind mai ales de prezența în refluat a acizilor biliari¹⁰.

În fapt, agresivitatea refluatului depinde de poziția acestuia. Acidul clorhidric determină, foarte probabil, apariția metaplaziei columnare, deoarece se realizează în esofag un conținut de tip gastric. Leziunile de esofagită sunt probabil induse de pepsină care este activată în mediul acid. Metaplazia intestinală este posibil să fie indusă de prezența altor componente, ca tripsina pancreatică sau acizii biliari. Studiile

efectuate asupra refluatului au constatat la pacienții cu esofag Barrett prezența acizilor biliari conjugați: taurocholic și glicocolic ca și a celor dehidroxilați: taurodeoxicholic și deoxicolic. Acizii biliari tauro-conjugați sau cei neconjugați ar putea avea o acțiune agresivă potențată de prezența acidului clorhidric.

Un factor individual patogenetic important este sensibilitatea mucoasei esofagiene la materialul refluat. Prezența simptomelor se poate constata chiar la unii pacienți cu reflux gastro-esofagian în parametri fiziologici. Mai mult, modificările morfologice nu sunt paralele cu importanța refluxului, ci țin tot de susceptibilitatea individuală. Rezistența sau susceptibilitatea mucoasei este dependentă de o serie de factori ca: irigația sanguină, turnover-ul celular, factorul epidermal de creștere, etanșeitatea joncțiunilor intercelulare. Medicamentele care interferează rezistența epitelială (antiinflamatoarele nesteroidiene) favorizează dezvoltarea leziunilor mucoasei esofagiene

Un factor controversat este *Helicobacter pylori* (Hp). S-a demonstrat rolul său protectiv, benefic. Pacienții Hp+ fac mai rar BRGE, iar bolnavii cu ulcer duodenal la care s-a realizat eradicarea Hp dezvoltă frecvent esofagite. Prevalența mare în populația României a infecției Hp explică, cel puțin în parte, prevalența mai redusă în țara noastră a BRGE, a esofagitei, mai ales formele ei severe, a esofagului Barrett și a adenocarcinomului esofagian.

CARCINOGENEZA

În țările vestice adenocarcinomul esofagian întrece în frecvență carcinomul scuamos, dominant până nu demult. Această situație este datorată frecvenței în creștere a esofagului Barrett. Evoluția fenomenelor arată câteva etape necesare: metaplazia cu mucoasă gastrică, columnarea, apariția apoi a metaplaziei intestinale specializate, iar pe acest țesut metaplaziat, în prezența inflamației apare displazia, de diverse grade, cea severă echivalând cu carcinomul in situ. Existența displaziei constituie elementul de risc cel mai important de la care începe transformarea malignă. Procesul de carcinogeneză esofagiană străbate câteva etape, demonstrate pentru esofagul Barrett: susținerea semnalelor de creștere, ignorarea semnalelor inhibitoare ale creșterii, evitarea apoptozei, replicarea nelimitată, angiogeneză susținută, proliferarea și invazia¹¹.

Factorii de creștere (factorul epidermal de creștere și factorul de transformare) sunt produși de epitelul metaplaziat cu receptorii și liganții modificați, promovând creșterea în mod aberant. Supresia creșterii și a diferențierii celulare este realizată prin genele p16, p53 și APC. Ele sunt modificate în esofagul Barrett și procesul inhibării creșterii este limitat. Creșterea acțiunii ciclooxigenazei 2 (COX-2) care blochează căile de moarte celulară explică reducerea apoptozei la

Tablul 2: Carcinogeneza esofagului Barrett

Componentele carcinogenezei	Modificările prezente la esofagul Barrett
Validarea în exces a semnalelor de creștere	<i>Producție de factori de creștere în epiteliul metaplaziat; receptori și liganzi mai sensibili</i>
Reducerea factorilor de inhibare a creșterii	<i>Modificarea genelor p19, p53, APC</i>
Scăderea apoptozei	<i>Accentuarea activității COX-2</i>
Angiogeneză accentuată	<i>Factorul de creștere al endoteliului vascular</i>
Invasie și metastazare	<i>Reducerea cateninei și cadherinei</i>

pacienții cu esofag Barrett. Factorul de creștere al endoteliului vascular este amplificat la acești pacienți și explică angiogeneza exacerbată, iar reducerea cadherinei și cateninei, cu rol în adeziunea celulară, reprezintă mecanismul de invazie și metastazare. Astfel, țesutul de metaplazie intestinală specializată, caracteristic esofagului Barrett, are toate elementele constitutive necesare carcinogenezei și explică riscul acestei metaplazii. Studiile recente arată că riscul de cancerizare este de 30 de ori mai mare față de populația generală, ritmul de transformare malignă fiind de 0,5 pacienți anual¹²⁻¹⁴.

TRATAMENT

Tratamentul esofagului Barrett se confundă cu tratamentul BRGE. Diagnosticul și tratamentul eficient al BRGE înseamnă prevenirea esofagului Barrett. Prezența acestuia impune însă o serie de măsuri speciale.

Tratamentul medical se face cu inhibitori de pompă de protoni (IPP). Dintre aceștia, omeprazolul, pantoprazolul și mai ales esomeprazolul par cei mai eficienți¹⁵⁻¹⁷. Cu toate acestea, nu există studii care să arate o retrocedare completă a esofagului Barrett^{18,19}. Explicațiile ar putea fi două: 1) refluxul gastroesofagian nu este complet eliminat pentru că mecanismele

care au contribuit la apariția sa persistă, iar acidul clorhidric continuă să fie principalul agresor chiar sub tratament cu IPP. Datele recente arată că, în cursul nopții, pacienții care se găsesc sub tratament au perioade de reflux acid pentru cel puțin o oră, este așa numitul fenomen de *breakthrough* adică o întrerupere a perioadei de anaciditate. Este normal ca în aceste condiții metaplazia să se mențină; 2) chiar după suprimarea refluxului acid rămâne prezent refluxul alcalin: suc duodenal care conține tripsină, acizi biliari etc. Acesta întreține metaplazia de tip intestinal și prin tratamentul cu IPP componenta alcalină nu este influențată.

Cu toate acestea, sunt date care arată că supresia acidă influențează carcinogeneza chiar dacă modificările metaplazice caracteristice esofagului Barrett nu au retrocedat. Experimental, mucoasa esofagiană metaplaziată își reduce capacitatea carcinogenetică după tratamentul cu IPP, aceștia realizând o adevărată chimioprotecție.

Prevenirea carcinogenezei este posibilă și prin utilizarea inhibitorilor ciclooxigenazei -2 (COX-2), pentru că există o activitate exprimată a acesteia în reducerea apoptozei la pacienții cu esofag Barrett²⁰.

Ablația zonei metaplaziate cu laser, plasma-argon, mucosectomie sau terapie fotodinamică reprezintă o cale de prevenție eficientă, mai ales dacă este urmată de tratament îndelungat cu IPP^{21,22}.

Chirurgia antireflux, prin metode clasice sau laparoscopice se înscrie între metodele de tratament ale esofagitei de reflux și retrocedarea esofagului Barrett²³. Se aplică pacienților la care terapia cu IPP nu este eficientă. Există astăzi și metode endoscopice de prevenire a refluxului, prin crearea unui fald mucos subcardial, dar rezultatele sunt încă contradictorii sau neverificate în timp.

Practic, diagnosticul de esofag Barrett impune tratamentul intensiv al refluxului acid, ablația țesutului metaplaziat dacă este posibil și urmărirea endoscopică și histologică a pacienților la intervale regulate. Utilitatea urmăririi și mai ales intervalul la care pacienții să fie revăzuți constituie încă probleme controversate.

Bibliografie

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and „oesophagitis“. *Br J Surg* 1950; 38: 175-182.
- Skinner DB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Ann Surg*, 1985; 202: 546-556.
- Pascu O. Boala de reflux gastroesofagian. În: *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*. Ed. Național, București, 2003.
- Halloway RH, Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin North Am*, 1990; 19: 517-535.
- Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the West. *Gastroenterology*, 2002; 122: 588-589.
- Watson A, Sampliner RE, Appelman SJ et al. The definition of „Barrett esophagus“. In: *Giuli R (ed). Barrett esophagus*. Vol I, John Libbey-Eurotext, Paris, 2003: 1-4.
- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1988; 93: 1028-1031.
- Pascu O. Tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian. *BMJ (ediția în limba română)* 2002; 7: 308-312.
- Galmiche J-P, Bruley des Varannes S. Symptoms and disease severity in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29 suppl 201: 62-68 Nehra 10.
- Howell D, Pye P, Beynon JK. Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease. Influence of gastric acidity. *Gut*, 1999; 44: 598-602.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; 100: 57-70.
- Souza RF, Morales CP, Spechler SJ. A conceptual approach to understanding the molecular mechanisms of cancer development in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 1087-1100.

ESOFAGUL BARRETT

13. Morales CP, Souza RF, Spechler SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet*, 2002; 360: 1587-1589.
14. Winhoven BPL, Tilanus HW, Dinjens WNM. Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2001; 233: 322-327.
15. Simon B, Muller P, Pascu O et al. Intraoesophageal pH profiles and pharmacokinetics of pantoprazole and esomeprazole: a crossover study in patients with gastroesophageal reflux disease. *Europ J Gastroenterol & Hepatology*, 2003; 15: 791-799.
16. Horn J. The proton pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther*, 2002; 22: 266-280.
17. Kahrilas P, Falk G, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 1267-1271.
18. Peter FTM, Ganesh S, Kuipers EJ et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole therapy: a double blind study. *Gut*, 1999; 45: 489-49
19. Shepherd NA. Is there evidence that Barrett's mucosa regresses spontaneously. In: Giulii R (ed). Barrett esophagus. Vol II, John Libbey Eurotext, Paris, 2003: 685-689.
20. Morgan G. Should non steroidal anti-inflammatory drugs be used for the reversal of Barrett's esophagus? In: Giulii R(ed). Barrett esophagus. Vol II, John Libbey Eurotext, Paris, 2003: 458-463.
21. Scarpignato C. New therapeutic modalities for benign esophageal disease: an overview. *Digest Liver Dis*, 2001; 33: 260-265.
22. Wolfsen HC. Photodynamic therapy in Gastroenterology: current status in the year 2000. *Endoscopy*, 2000; 32: 715-719.
23. Watson A, Jamieson GG, Pike GK et al. Prospective randomised double blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior particle fundoplication. *Br J Surg*, 1999; 86: 123-130.



EDITURA „VIAȚA MEDICALĂ ROMÂNEASCĂ”

București, Intrarea Cristian Popișteanu nr. 1-3, cod 010024, telefon: 315.61.09, fax: 315.69.80

- editează la prețuri ce desfid orice concurență **carte medicală și beletristică**, de preferință având ca autori personal medico-sanitar;
- lucrarea este înaintată beneficiarului sau trimisă în librărie la 30 de zile de la predarea manuscrisului în tipografie;
- editura asigură lansarea și promovarea cărților, de a căror apariție s-a ocupat, într-un cadru festiv.

EDITURA „VIAȚA MEDICALĂ ROMÂNEASCĂ”

editează săptămânalul elitei profesionale:

„VIAȚA MEDICALĂ”

un ziar în 12-16 pagini, cuprinzând:

- reportaje din unități sanitare ► interviuri cu mari personalități ale lumii medicale ► articole științifice, unele necesare pregătirii pentru examene și concursuri ► informații diverse ► recenzii de carte și revistă medicală ► pagini de artă și cultură ► dezbateri pe teme socio-profesionale.
- Cele mai importante case de medicamente și firme de aparatură medicală își promovează produsele prin „Viața medicală”.

Abonamentele la „Viața medicală” se pot încheia la toate oficiile poștale, între 1 și 15 ale fiecărei luni, sau la sediul redacției din Intrarea Cristian Popișteanu nr. 1-3, cod 010024, București, telefon: 315.61.09, fax: 315.69.80.

FLAVOTAN®

Extract standardizat de Ginkgo Biloba 40 mg

Primul produs generic românesc



Înfruntă provocarea timpului!

 **Îmbunătățește circulația la nivel cerebral cu ameliorarea proceselor cognitive (memorie, atenție)...**

 **Îmbunătățește circulația la nivel periferic...**

 **Ameliorează, prin efectul antioxidant, modificările induse de îmbătrânirea precoce...**

exmedico

RO-FLV-MPP-04/02



Companie certificată GMP

LaborMed Pharma. Tratează cu încredere!

**ARTERIOPATIA PERIFERICĂ
SIMPTOMATICĂ – FACTOR DE RISC
ÎN EVOLUȚIA LA 2 ANI A
PACIENȚILOR CU INFARCT
MIOCARDIC ACUT TROMBOLIZAT**

STUDIU PE 72 CAZURI

Diana Tînț, Mariana Rădoi

REZUMAT

Arteriopatia periferică asociază un risc crescut de evoluție cu evenimente cardiovasculare majore neletale și deces cardiovascular și este evaluată ca indicator al extinderii și severității leziunilor aterosclerotice. În studiul efectuat de noi, prezența arteriopatiei periferice simptomatice la pacienții cu infarct miocardic acut tratat cu medicație trombolitică a asociat creșterea riscului de deces și de apariție a insuficienței cardiace post infarct. Agravarea insuficienței cardiace postinfarct în prezența arteriopatiei periferice implică fie mecanisme hemodinamice periferic, fie boală coronară severă și sugerează profilaxie intens supravegheată a disfuncției ventriculare postinfarct.

Facultatea de Medicină,
Universitatea „Transilvania” Brașov

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Arteriopatia periferică apreciată ca marker al extinderii bolii aterosclerotice coexistă frecvent cu leziuni ale arterelor coronare, cerebrale, renale, mezen-terice și asociază risc crescut de evenimente cardio-vasculare¹. Studii prospective au arătat că la pacienții cu boală vasculară periferică simptomatică sau asimptomatică, indicele presional gleznă braț (IGB) <0,9 este predictor de boală cardiacă ischemică neletală și de mortalitate de orice cauză la pacienții cu sau fără manifestări clinice de boală cardiacă ischemică²⁻¹⁰. Arteriopatia periferică asimptomatică la pacienții cu IGP <0,9 asociază risc crescut de deces cardiovascular în absența manifestărilor clinice de boală cardiacă ischemică și a modificărilor electrocardiografice majore¹⁰. Studiul relației între arteriopia periferică și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute cu subdenivelarea segmentului ST a relevat risc crescut de deces cardiovascular²³.

OBIECTIV

Aprecierea influenței asocierii arteriopatiei periferice simptomatice asupra ratei de deces și apariției a insuficienței cardiace în evoluția la 2 ani a pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST tratați cu medicație trombolitică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu 72 pacienți cu infarct miocardic acut tratat cu medicație trombolitică, cu

vârsta medie 58,7 ani (31-79 ani), 13 femei și 59 bărbați, internați în Unitatea Coronariană a Spitalului Județean de Urgență Brașov. Grupul A (GrA) a inclus 10 pacienți cu arteriopia periferică simptomatică, iar grupul B (GrB) 62 pacienți fără arteriopia periferică simptomatică.

Diagnosticul de infarct miocardic acut a fost susținut pe durerea precordială ce a asociat supradenivelare de segment ST ≥ 2 mm în minimum două derivații precordiale adiacente, sau supradenivelare de segment ST ≥ 1 mm în minimum două derivații standard.

Arteriopatia periferică simptomatică a fost diagnosticată în prezența claudicației intermitente sau durerii atipice la nivelul membrelor inferioare în absența pulsului la arterele pedioase.

Pacienții au fost evaluați inițial pentru factorii de risc cardiovascular (vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială, fumat), localizarea infarctului, clasa Killip de insuficiență cardiacă și au fost supravegheați pentru deces și apariția insuficienței cardiace timp de 2 ani cu evaluare intermediară la 1 lună, 3 luni, 6 luni și 1 an.

Tratamentul trombolitic s-a efectuat în primele 6 ore de la debutul durerii, cu Streptokinază la 47 pacienți și cu Actilyse la 15 pacienți. Regimurile de tromboliză utilizate au fost: Streptokinază 1500000 UI administrată într-o oră urmată de heparină sub APTT = 1,5 – 2 ori valoarea normală și Actilyse 100 mg în 90 minute (15 mg bolus urmat de 50 mg în 30 minute, apoi 35 mg în 60 minute) în paralel cu heparina 1000 UI/oră sub APTT = 1,5–2 ori valoarea normală. Durata medie a heparinoterapiei a fost de 5 zile.

Tratamentul ulterior a inclus aspirină, inhibitori ai enzimei de conversie, betablocante, statine, nitrați retard.

Analiza statistică a diferenței între rata de deces și de apariție a insuficienței cardiace la pacienții cu infarct miocardic, cu și fără arteriopia periferică simptomatică, s-a făcut prin testul Pearson Chi-Square. Aprecierea diferențelor în supraviețuire între cele două grupe de pacienți s-a făcut prin regresie Cox.

REZULTATE

Caracteristicile inițiale – vârsta medie, incidența factorilor de risc cardiovascular (diabet, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat), factorii de risc ai prognosticului grav pentru evoluția infarctului (frecvența cardiacă [FC] crescută, hipotensiunea arterială la internare, clasa Killip la internare) – nu au diferit statistic semnificativ între pacienții cu și fără arteriopia periferică. Localizarea anterioară a infarctului a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu arteriopia periferică (p = 0,05) (Tabelul 1).

Tabelul 1: Caracteristici inițiale ale pacienților cu infarct miocardic acut

	Grup A	Grup B	Test student
Număr pacienți	10	62	
Vârsta medie (ani)	74,8	77,7	p = 0,3
HTA	3 p (30%)	27 p (43%)	p = 0,39
Fumat	6 p (60%)	41 p (66%)	p = 0,7
Colesterolemie >200 mg/dl	1 p (10%)	18 p (29%)	p = 0,20
Diabet zaharat	3p (30%)	13p (21%)	p = 0,5
AV/minut la internare	75	78	p = 0,7
TAsistolică la internare (mmHg)	136,5	141,2	p = 0,61
Infarct anterior	5 p (50%)	46 p (74%)	p = 0,05*
Infarct inferior	1 p (10%)	9 p (14%)	p = 0,8
Infarct infero-lateral și VD	4 p (40%)	7 p (11%)	p = 0,6
Clasa Killip 1	1 p (10%)	6 p (9,6%)	p = 0,9
Clasa Killip 2	1 p (10%)	7 p (11%)	p = 0,9
Clasa Killip 4	1 p (10%)	3 p (5%)	p = 0,5

ARTERIOPATIA PERIFERICĂ SIMPTOMATICĂ LA PACIENȚII CU IMA TROMBOLIZAT

Aprecierea corelației ratei deceselor cu prezența sau absența arteriopatiei periferice simptomatice a evidențiat în primele 24 ore o rată similară a deceselor la pacienții cu și fără arteriopatie periferică. În evoluție, se remarcă creșterea incidenței deceselor la pacienții cu arteriopatie periferică, rata cumulată de deces fiind semnificativ mai mare la 2 ani la pacienții cu infarct miocardic și arteriopatie periferică simptomatică ($p = 0,04^*$) (Tabelul 2).

Supraviețuirea la 2 ani, apreciată prin curba de supraviețuire Kaplan Meyer, a fost semnificativ mai mică la pacienții cu infarct miocardic și arteriopatie periferică simptomatică ($p < 0,0015$) (Figura 1).

Rata de apariție a insuficienței cardiace la 1 lună post infarct miocardic nu a fost diferită semnificativ între cele două grupe de pacienți. La 3 luni, 6 luni și 1 an post infarct miocardic, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu arteriopatie periferică simptomatică au prezentat insuficiență cardiacă ($p = 0,013^*$, $0,012^*$, $p = 0,02^*$) La 2 ani, deși mai mulți pacienți cu arteriopatie periferică au avut manifestări clinice de insuficiență cardiacă, incidența insuficienței cardiace nu a diferit semnificativ între cele două grupuri. Acest rezultat poate fi datorat numărului mai mic de pacienți ce au rămas în viață la 2 ani în grupul celor cu insuficiență cardiacă post infarct (Tabelul 3).

Apariția insuficienței cardiace nu a corelat cu localizarea anterioară a infarctului (Tabelul 4).

Tabelul 2: Rata cumulată de deces la 2 ani post infarct miocardic acut

Număr decese	Grup A	Grup B
24 ore	0	4p
30 zile	0	0
90 zile	1p	1p
180 zile	1p	2p
365 zile	2p	1p
720 zile	0	1p
Decese cumulate la 2 ani	4p	9p $p = 0,04^*$

DISCUȚII

Studiile clinice din ultima decadă precizează riscul crescut de evoluție cu evenimente cardiovasculare majore neletale și deces cardiovascular la pacienții cu arteriopatie periferică, în paralel cu creșterea gradului obstrucției vasculare periferice – indicator al extinderii și severității leziunilor aterosclerotice¹⁹. La pacienții cu arteriopatie periferică, incidența bolii cardiace ischemice este 29%, iar cea a bolii cerebrovasculare de 0,5-52%, funcție de metoda diagnostică a leziunilor cerebrovasculare¹¹. Riscul de deces prin evenimente coronariene și cerebrale este de 4 ori mai mare pentru pacienții cu claudicație intermitentă decât pentru populația fără claudicație intermitentă de

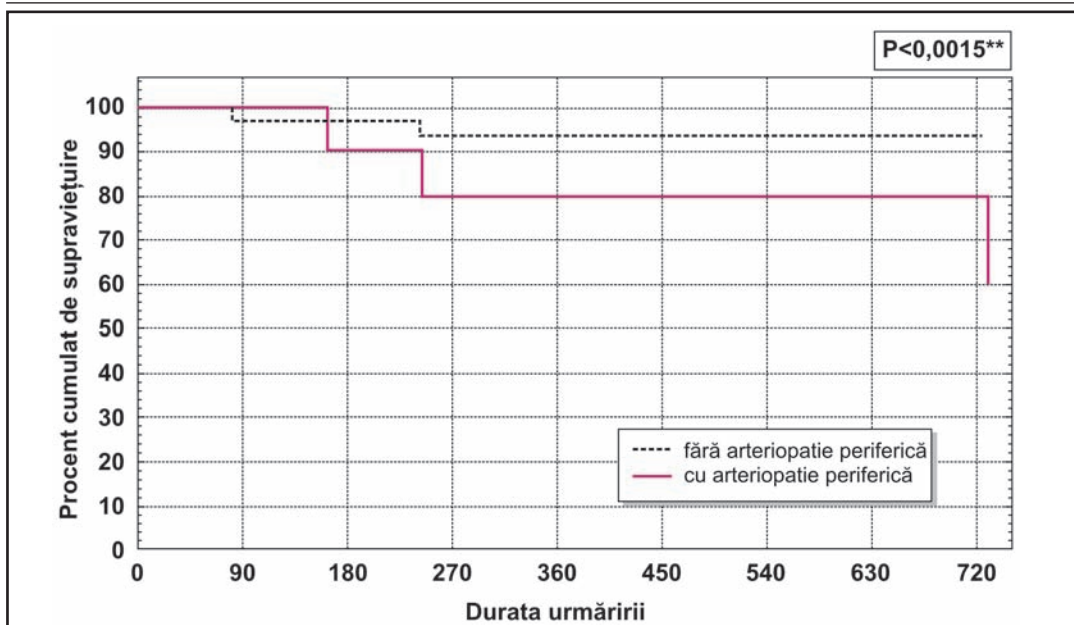


Figura 1: Rata supraviețuirii până la 2 ani în funcție de prezența arteriopatiei periferice

Tabelul 4: Incidența insuficienței cardiace și localizarea infarctului miocardic

Timp post infarct	IM anterior	IM inferior+lateral+VD	Test Student
1 lună	11	3	p = 0,43
3 luni	13	3	p = 0,24
6 luni	9	3	p = 0,65
1 an	11	2	p = 0,19
2 ani	9	1	p = 0,12

aceeași vârstă și sex și se amplifică în paralel cu accentuarea ischemiei periferice^{12,13}. Pacienții cu claudicație intermitentă au la 5 ani 20% risc de mortalitate și 30% risc de infarct miocardic și stroke nefatal, iar cei cu ischemie periferică critică au o rată de deces cardiovascular de 20% la 6 luni^{13,14}.

Impactul arteriopatiei periferice asupra evoluției pacienților cu evenimente acute coronare și cerebrale a fost mai puțin studiat. În sindroamele coronariene acute cu subdenivelarea segmentului ST, prognosticul pacienților, care este influențat în principal de severitatea leziunilor coronare, a fost recent cercetat și în relație cu extinderea extracoronară a leziunilor aterosclerotice, apreciată prin preexistența atacurilor ischemice tranzitorii, stroke-ului și a bolii vasculare periferice²³. În studiul lui Gad Cotter și colab, pacienții cu sindroame coronariene acute cu subdenivelarea segmentului ST și preexistența a manifestărilor clinice de ateroscleroză extracoronară au prezentat mai frecvent angină instabilă și infarct miocardic cu subdenivelare a segmentului ST și mai rar infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. Pentru pacienții cu sindrome coronariene acute și evenimente vasculare extracoronare în antecedente, rata de deces și reinfarctizare a fost de 2 ori mai mare, cu creșterea cu 50% a riscului cumulativ pentru deces, reinfarctizare și reinternare pentru angină instabilă. Rata crescută de evenimente adverse (deces, infarct miocardic și angină cu respitalizare) a fost corelată la analiză multivariantă cu vârsta, clasa Killip de insuficiență cardiacă și gradul de

Tabelul 3: Incidența insuficienței cardiace la pacienții cu infarct miocardic

Timp post infarct	Grup A	Grup B	Test Student
1 lună	3p (30%)	11p (17,7%)	p=0,39
3 luni	5p (50%)	11p (17,7%)	p=0,013*
6 luni	4p (40%)	8p (12,9%)	p=0,012*
1 an	4p (40%)	9p (14,5%)	p=0,02*
2 ani	2p (20%)	8p (12,9%)	p=0,21

extindere a modificărilor segmentului ST la momentul de debut al sindromului coronarian acut. Pentru pacienții cu sindroame coronariene acute cu subdenivelare de segment ST, manifestările clinice de leziuni extracoronare în antecedente a fost asociată cu tendința de scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng, în evoluție, incidență mai mare a claselor Killip înalte ale insuficienței cardiace și nevoie crescută de revascularizare coronară²³.

Prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut și supradenivelare de segment ST, major influențat de revascularizarea precoce prin angioplastie primară sau de tratamentul trombolitic, a fost mai puțin evaluat prin prisma influenței asocierii leziunilor vasculare extracoronare. Pentru pacienții cu infarct miocardic acut, beneficiul medicației trombolitice în termeni de supraviețuire se concretizează în reducerea cu 18-25% a riscului de deces, dacă tromboliza se efectuează în prima oră de la debutul durerii. Reducerea riscului de deces este mai importantă la pacienții cu infarct miocardic anterior, bloc major de ramură sfîngă, diabet zaharat, frecvență cardiacă >80/minut, TA sistolică <100 mmHg¹⁸. Riscul de deces pe termen mediu și lung post infarct miocardic este influențat și de severitatea leziunilor coronare, asocierea diabetului zaharat, evoluția cu insuficiență cardiacă. Tromboliza efectuată în primele 12 ore de la debutul durerii, prin reducerea masei de miocard necrozat, diminuează riscul de apariție a insuficienței cardiace²⁰.

În studiul nostru, la pacienții cu infarct miocardic acut tratat cu medicație trombolitică în primele 6 ore de la debutul durerii, existența arteriopatiei periferice apare ca factor predictiv al prognosticului grav pe termen mediu și lung post, infarct prin asocierea riscului crescut de deces și de apariție a insuficienței cardiace. Creșterea pe termen mediu și lung a incidenței insuficienței cardiace post infarct la pacienții cu arteriopatie periferică implică factori periferici în patogenia promovării disfuncției ventriculare la această categorie de pacienți. Datele prezentate avertizează asupra nevoii de supraveghere pe termen lung în ceea ce privește riscul de apariție a insuficienței cardiace post infarct și asupra necesității tratamentului medicamentos maximal pentru profilaxia insuficienței cardiace post infarct la pacienții cu arteriopatie periferică asociată.

CONCLUZII

Prezența arteriopatiei periferice simptomatice la pacienții cu infarct miocardic acut tratat cu medicație trombolitică asociază creșterea riscului de deces și de apariție a insuficienței cardiace post infarct.

ARTERIOPATIA PERIFERICĂ SIMPTOMATICĂ LA PACIENȚII CU IMA TROMBOLIZAT

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in people with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3333-334
2. McKenna M, Wolfson S, Kuller M et al. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-128
3. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, et al. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523-530
4. McDermont MM, Feinglass J, Slavensky R, et al. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994;9:445-449
5. Newmann AB, Thyrell KS, Kuller M et al. Mortality over four years in SHEP participants with low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1472-1478
6. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Use of ankle-brachial pressure index to predict events and cardiac death; a cohort study. *BMJ* 1996;313:1440-1444
7. Leng GC, Lee AJ, Fowkes GR, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996;25:1172-1181
8. Newmann AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1939-1942
9. Murabito JM, Evans JK, Larson MG, et al. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death. *Arch Intern Med* 2003;163:1939-1942
10. McDermont MM, Liu K, Cricui MH. The ankle-brachial index and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2003; 107: e7001. Abstract
11. Schainfeld Robert M. Management of Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication *J Am Board Fam Pract* 2001;14(6):443-45
12. Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME, et al. The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:7-11
13. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123-13
14. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026-3049
15. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO IV) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:625-632
16. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22
17. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;329:673-82
18. Trialist's (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of mortality and major morbidity from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:31
19. Kuller H L, Sutton-Tyrrell Kim. Aging and cardiovascular disease. *Cardiology Clinics* 1999;17(1):51-65
20. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian study of Early Thrombolysis (ASSET) *Lancet* 1988;525-530
21. Yochai Birnbaum, Douglas A. Criger, Galen S. Wagner, et al. Prediction of the Extent and Severity of Left Ventricular Dysfunction in Anterior Acute Myocardial Infarction by the Admission Electrocardiogram *Am Heart J* 2001; 141(6):915-924
22. Avraham Shotan, Shmuel Gottlieb, Uri Goldbourt et al. Prognosis of Patients With a Recurrent Acute Myocardial Infarction Before and in the Reperfusion Era – A National Study *Am Heart J* 2001;141(3):478-484
23. Gad Cotter, Christopher P. Cannon, Carolyn H. McCabe, et al. Prior Peripheral Arterial Disease and Cerebrovascular Disease are Independent Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes: Are We Doing Enough? Results From the Orbofiban in Patients With Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 Study *Am Heart J* 145(4):622-627, 2003
24. Wilt TJ, Davis BR, Meyers DG, et al. Prevalence and correlates of symptomatic peripheral atherosclerosis in individuals with coronary heart disease and cholesterol levels less than 240 mg/dL: baseline results from the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Angiology* 1996;47:533-41
25. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324
26. Criqui MH, Denenberg JD, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-6.
27. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
28. Helaine E. Resnik. Epidemiology, Mortality, Peripheral vascular disease. *Circulation* 2004;109 (6) :733-740



Amoksiklav[®] 2x

amoxicilină și acid clavulanic

Calitatea care îți dă încredere

Amoksiklav[®] 2x

- Risc scăzut de dezvoltare a rezistenței bacteriene
- Spectru antibacterian larg
- Multiple indicații clinice
- Complanță excelentă



o nouă companie Sandoz



Lek Pharmaceuticals d.d. reprezentat în România de Lek PharmaTech SRL
Calea 13 Septembrie nr. 90, București, Tel: 021 403 4558, Fax: 021 403 4569

IMPACTUL DIABETULUI ZAHARAT ASUPRA EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Adriana Gurghean, Anca Negrilă, Luminița Vărzaru,
Dalia Manolache, Ion Bruckner

Spitalul Clinic Colțea – București

REZUMAT

Scopul studiului a fost evaluarea influenței diabetului zaharat asupra evoluției insuficienței cardiace (IC).

Metodă și rezultate: A fost studiat un număr de 651 pacienți internați consecutiv cu insuficiență cardiacă. Lotul a fost împărțit în două grupuri, în funcție de etiologia insuficienței cardiace: ischemică (78,65%) – din care 29,77% diabetici și nonischemică (21,35%) – din care 13,87% diabetici. Întregul lot a fost evaluat prin examen clinic, biologic și ecocardiografic. Prezența diabetului a avut o influență semnificativă asupra severității insuficienței cardiace (clasa IV NYHA la externare) în ambele grupuri: în grupul cu IC de etiologie ischemică 8,5% vs 4,7% nediabetici; în grupul cu IC de alte etiologii 5,56% vs 0,98% nediabetici. Mortalitatea intraspitalicească a fost crescută la pacienții cu diabet din ambele grupuri, devenind înalt semnificativă atunci când s-a asociat cu ischemia miocardică (7,84% vs 5,26% la pacienții cu IC nonischemică).

Concluzii: Prezența diabetului zaharat influențează negativ prognosticul insuficienței cardiace, în special în asociere cu ischemia miocardică, fapt ce se reflectă în severitatea bolii și mortalitatea crescută la acești pacienți.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, insuficiență cardiacă, ischemie miocardică, mortalitate

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ), prin complicațiile sale micro- și macrovasculare, a fost considerat până nu demult doar factor de risc major cardiovascular. Actualmente este acceptat ca echivalent de boală cardiacă ischemică prin impactul asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

În prezența diabetului zaharat, indiferent de tipul acestuia, evoluția afectării cardiace este rapid progresivă către insuficiență cardiacă, fapt ce sugerează o implicare deosebită a DZ în prognosticul bolilor cardiovasculare.

În același timp, se poate vorbi și despre o relație inversă între diabetul zaharat și insuficiența cardiacă, aproximativ 25% din pacienții cu insuficiență cardiacă asociind diabet zaharat.

Prezența sau absența diabetului zaharat, alături de ceilalți factori de risc cardiovascular reprezintă un element important în stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă, scopul fiind alegerea unei strategii terapeutice optime.

SCOPUL STUDIULUI

În prezentul studiu am încercat să evidențiem rolul diabetului zaharat în determinarea prognosticului insuficienței cardiace, încercând în același timp să particularizăm influența acestuia în diferite forme etiologice ale deficitului funcțional cardiac.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost incluși în studiu, consecutiv, toți bolnavii cu insuficiență cardiacă internați în secția de Cardiologie a Spitalului „Colțea” în perioada 1 ianuarie 2001 - 31 martie 2004. Studiul a fost retrospectiv, datele fiind obținute din foile de observație ale pacienților.

Diagnosticul de insuficiență cardiacă (IC) s-a bazat atât pe criteriile clinice Framingham (**Tabelul 1**)

Tabelul 1: Criteriile clinice Framingham

Criterii majore	Criterii minore
Dispnee paroxistică nocturnă/ortopnee	Edeme gambiere bilateral
Distensia venelor jugulare	Tuse nocturnă
Raluri – nivel	Dispnee de efort
Cardiomegalie radiologică	Hepatomegalie
Cardiomegalie clinică	Revărsat pleural
Edem pulmonar acut	Tahicardie (>120/min)
Ritm de galop	
Creșterea presiunii venoase centrale	
Reflux hepato-jugular	

cât și pe evidențierea factorului etiologic, la care s-au adăugat datele furnizate de investigațiile paraclinice: Rx cord-pulmon, ECG, parametri ecocardiografici de evaluare a morfologiei și funcției cardiace (dimensiuni cavități, grosime pereți, funcție sistolică – fracție de ejeecție, parametri de funcție diastolică).

Au fost incluși în studiu numai pacienții care au întrunit toate criteriile anterior menționate, necesare pentru formularea unui diagnostic cert de insuficiență cardiacă (**Tabelul 2**).

Lotul astfel constituit, format din 651 bolnavi, a fost divizat în funcție de etiologia insuficienței cardiace în două grupuri: grupul A – format din pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie ischemică – antecedente de infarct miocardic, leziuni coronariene confirmate angiografic, by-pass aortocoronarian și grupul B – format din pacienți cu insuficiență cardiacă de alte etiologii (valvulopatii, cardiomiopatii nonischemice, cord pulmonar cronic).

În ambele grupuri, au fost considerați diabetici pacienții cu tratament hipoglicemiant oral și/sau insulinic sau cu istoric de diabet documentat.

Pentru întreg lotul studiat s-au urmărit severitatea insuficienței cardiace (clasa funcțională NYHA) și mortalitatea intraspitalicească, în funcție de etiologie și de prezența sau absența diabetului zaharat.

Caracteristicile generale ale lotului de studiu. Vârsta medie a fost comparabilă între cele două grupuri de studiu, observându-se la pacienții cu IC de etiologie ischemică o medie de vârstă ceva mai ridicată: 69,14±1,14 ani vs 64,14±12,27 ani la pacienții cu IC de alte etiologii, fără a fi semnificativ diferită.

De asemenea nu s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește repartiția pe sexe în cele două grupuri studiate – astfel, raportul bărbați/femei a fost 1,16 în grupul A vs 1,07 în grupul B.

REZULTATE

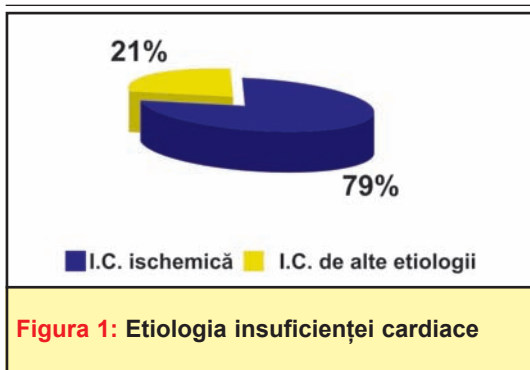
În lotul studiat a predominat etiologia ischemică a insuficienței cardiace, reprezentată de grupul A – 514 pacienți (78,65%), în timp ce grupul B a cuprins 137 pacienți (21,35%) (**Figura 1**).

În ceea ce privește prevalența diabetului zaharat, aceasta a fost semnificativ crescută în grupul pacienților cu IC de etiologie ischemică (aprox. 30%) comparativ cu cea din grupul B (13,87%). Această diferență poate fi explicată de interrelația diabet – boală cardiacă ischemică (**Figura 2**).

Menționăm că durata medie a diabetului în cele două loturi a fost asemănătoare: 9,2 ani în grupul A vs 8,8 ani în grupul B.

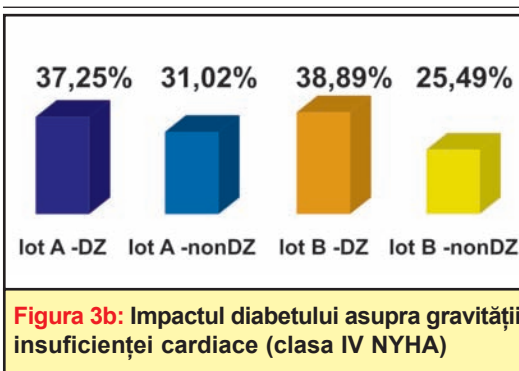
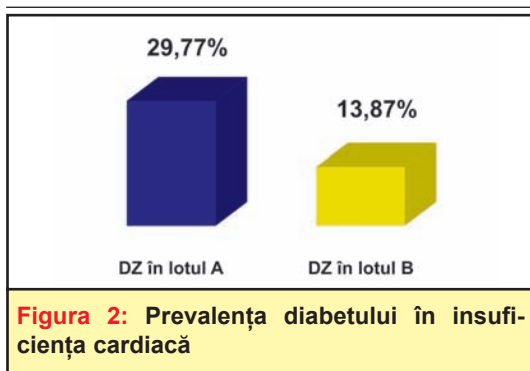
La analiza tipului de insuficiență cardiacă (IC stângă/IC globală), nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri: IC stângă: 46,53% în grupul A vs 40,88% în grupul B; IC globală: 53,5% în grupul A vs 59,12% în grupul B.

IMPACTUL DZ ASUPRA EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ



Tabulul 2: Criteriile de diagnostic al insuficienței cardiace

	Criteriu clinic	Etiologie	Examen ecografic
Diagnostic cert	≥2 criterii majore 1 criteriu major + 2 minore	Boală cardiacă prezentă	Disfuncție sistolică sau diastolică
Diagnostic probabil	2 criterii majore 1 criteriu major + 2 minore	Boală cardiacă prezentă	Examen neconcludent
Diagnostic nesusținut	Criterii minore	Boală cardiacă absentă	Normal sau absent

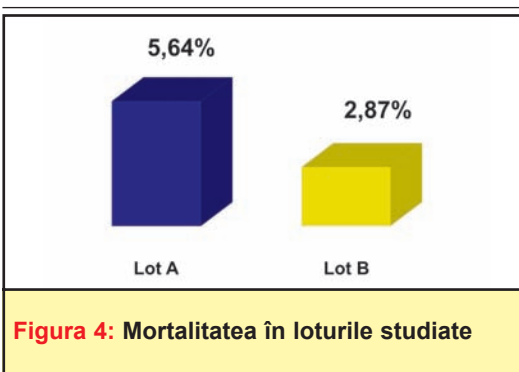
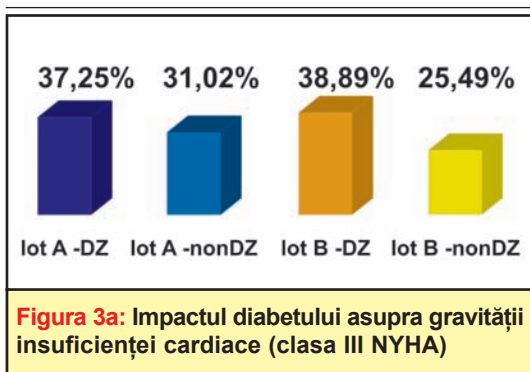


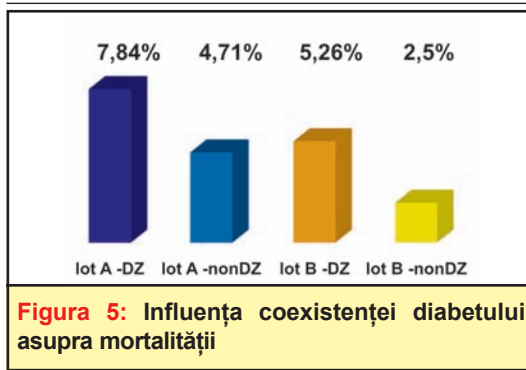
Severitatea IC, reflectată în clasa funcțională NYHA, a fost influențată semnificativ atât de etiologia ischemică cât și de asocierea DZ, un număr mare de pacienți din această categorie având la externare IC clasa IV NYHA. Pacienții cu IC de etiologie nonischemică care nu asociau diabet au avut la externare cel mai mic indice de severitate al IC (26,47% în clasele NYHA III și IV) față de bolnavii cu diabet zaharat care, indiferent de etiologia insuficienței cardiace, au avut un indice de gravitate crescut (în jur de 45% în clasele NYHA III și IV (**Figura 3**).

În ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească, aceasta a fost de aproximativ două ori mai mare în lotul pacienților cu IC de etiologie ischemică, indife-

rent de asocierea sau nu cu diabetul zaharat: 5,64% în grupul A vs 2,87% în grupul B, fapt ce s-a corelat cu severitatea crescută a insuficienței cardiace la acești pacienți (**Figura 4**).

Asocierea diabetului zaharat a reprezentat un factor de gravitate în plus în ambele grupuri de pacienți. Pacienții ce asociau diabet zaharat și ischemie miocardică, aflați în insuficiență cardiacă au avut o evoluție mult mai severă, cunoscut fiind că această asociere prezintă un risc semnificativ de evenimente cardiovasculare majore. Pe de altă parte, în grupul pacienților diabetici, numărul de decese a fost de aproximativ două ori mai mare comparativ cu al pacienților nedietici, indiferent de etiologia IC (**Figura 5**).





Mortalitatea mai redusă în grupul pacienților cu IC nonischemică, chiar în prezența diabetului, poate fi explicată pe de o parte de media de vârstă ceva mai scăzută a acestora și pe de altă parte de severitatea IC, care a fost mai redusă la această categorie.

DISCUȚII

Rezultatele prezentului studiu, concordante cu date recent apărute în literatură, reflectă impactul diabetului asupra evoluției insuficienței cardiace.

Diabetul zaharat, indiferent de tip, se asociază cu micro- și macroangiopatie, dar și cu suferință miocardică metabolică.

Macroangiopatia se manifestă prin leziuni mai severe și mai extinse la pacientul coronarian diabetic față de cel ned diabetic și explică în mare măsură evoluția mai severă a insuficienței cardiace ischemice la bolnavii diabetici. Desigur, în această situație intervine și microangiopatia, nedemonstrabilă prin metodele uzuale, dar care accentuează gradul de ischemie și gravitatea ei la bolnavul diabetic.

Agravarea evoluției insuficienței cardiace de origine nedovedită ischemică ridică însă și posibilitatea participării suferinței miocardice direct induse de diabet la evoluția severă a insuficienței cardiace. Desigur, la bolnavii cu insuficiență cardiacă nedovedită ischemică poate fi implicată ischemia silențioasă de origine macroangiopatică sau ischemia secundară

microangiopatiei, dar contribuția miocardopatiei diabetice este foarte probabilă. În aceste condiții, o bună echilibrare a diabetului devine esențială la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Aceasta implică reducerea hemoglobinei glicozilate (sau a celorlalți markeri ai echilibrului metabolic glucidic pe termen mediu sau lung) și corectarea dezechilibrului metabolismului lipidic ca o cerință obligatorie în tratamentul bolnavilor cu cardiopatii, deoarece în etapa de insuficiență cardiacă prezentă dezechilibrului metabolic, chiar aparent minor, reprezintă un element important de agravare evolutivă.

CONCLUZII

Datele privind incidența diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special de etiologie ischemică, au fost în concordanță cu cele din literatură. Aproximativ o treime din pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică au asociat diabet zaharat.

Prezența diabetului reprezintă un element de gravitate în evoluția insuficienței cardiace, aspect ce se reflectă pe de o parte în severitatea clinică evident mai mare la această categorie de pacienți și pe de altă parte în valorile crescute ale mortalității. Pe parcursul internării, mortalitatea cea mai mare a fost întâlnită în grupul de pacienți care au asociat diabet zaharat și ischemie miocardică, cunoscut fiind faptul că ateroscleroza sistemică și efectele sale sunt, în această situație, precoce și deosebit de severe.

Diabetul zaharat ca indicator prognostic și nu numai ca factor de risc major este sigur util în aprecierea riscului în insuficiența cardiacă, alături de alți parametri de predicție a evoluției clinice a insuficienței cardiace, cu valoare independentă dovedită de studii, cum sunt fracția de ejeție a ventriculului stâng sau consumul maxim de oxigen.

În stratificarea riscului cardiovascular, în general, și mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă, datele privind controlul metabolic al diabetului zaharat sunt cu siguranță utile, aceasta presupunând o colaborare strânsă între două specialități aparent deosebite, dar cu multe elemente comune în fapt.

Bibliografie

- Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 : 421-8.
- De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25 : 656-62.
- Bauters C, Lamblin N, McFadden E et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2 : 1.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241 : 2035-8.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77 : 1017-20.
- Remme WJ, Swedberg K et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22, 1527-60.

AUDIT ASUPRA A DOUĂ SPITALE UNIVERSITARE, CARDIFF ȘI BUCUREȘTI, PRIVIND TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

¹Andrei-Dumitru Mărgulescu, ¹Diana Benea, ²Ann Tweddel,
¹Mircea Cintează, ¹Dragoș Vinereanu

REZUMAT

Context: Există dovezi consistente din trialuri clinice randomizate largi că o serie de tratamente administrate în faza acută a infarctului miocardic acut și în faza de prevenție secundară scad mortalitatea. Totuși, o serie de studii au arătat că există variații largi de administrare a acestor tratamente între diferite țări, cât și diferențe față de recomandările ghidurilor de tratament în vigoare.

Obiective: Acest studiu își propune: (1) să compare tratamentul în faza acută și la externare a infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) între University Hospital of Wales (UHW) și Spitalul de Urgență Universitar București (SUUB) și (2) să măsoare aderența la ghidurile de tratament în vigoare.

Metodă: Au fost incluși toți pacienții internați consecutiv cu diagnosticul de STEMI în Unitățile de Terapie Intensivă Coronariană a celor 2 spitale în perioada 10 ianuarie – 9 aprilie 2002. Datele au fost colectate retrospectiv din foile de observație ale pacienților.

Rezultate: Au fost incluși în studiu 149 pacienți, din care 56 la UHW și 93 la SUUB. Vârsta medie a fost de 66 ani (variind între 27 și 94 ani, SD=14,0). 68,5% au fost bărbați. Rata de folosire a tratamentului în faza acută în UHW și SUUB a fost de 71,4% vs 43,0% pentru reperfuzie ($p=0,001$), 91,5% vs 82,6% pentru aspirină ($p=NS$), 70,9% vs 93,5% pentru heparinoterapie ($p=0,001$). Ecocardiografia a fost realizată în timpul internării în spital la 32,7% din pacienții UHW vs 80,4% la pacienții SUUB ($p<0,001$), ECG de efort la 32,1% vs 1,1% ($p<0,001$), angiografia la 44,6% vs 5,4% ($p<0,001$), angioplastia la 23,2% vs 3,3% ($p<0,001$). La 98,0% din pacienții UHW li s-au prescris antiagregante la externare vs 57,1% în SUUB, -blocante la 69,4% vs 77,9% ($p=NS$), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I la 65,3% vs 77,9% ($p=NS$), statine la 73,5% vs 32,9% ($p<0,001$), anticoagulante orale la 10,2% vs 36,4% ($p=0,002$).

Concluzii: Există variații semnificative între cele 2 spitale în prescrierea tratamentelor fazei acute și de prevenție secundară a STEMI. Recomandările ghidurilor în vigoare nu sunt încă pe deplin puse în practică, o parte din tratamentele dovedit active fiind subutilizate.

Cuvinte cheie: comparație, infarct miocardic acut, tratament în spital, tratament la externare

¹Spitalul Universitar de Urgență București;
²University Hospital of Wales, Cardiff,
Marea Britanie

Adresa pentru corespondență:

Conf. Dr. Dragoș Vinereanu. Spitalul
Universitar București, Catedra Cardiologie,
Splaiul Independenței 169, București.
Tel, fax: 021-411.40.30. E-mail: dvinere-
anu@yahoo.com

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă una din problemele majore de sănătate din lume, determinând aproximativ 30% din totalul deceselor¹. În cadrul acestora, bolile coronariene ischemice (BCI) dețin ponderea principală, infarctul miocardic acut (IMA) având o mortalitate de 13-27% în prima lună, fără tratament.

Există dovezi certe că o serie de tratamente administrate în faza acută a infarctului miocardic și în faza de prevenție secundară scad mortalitatea. Totuși, există studii care au arătat variații largi de administrare a acestor tratamente între diferite țări, cât și diferențe față de recomandările ghidurilor²⁻⁵. Majoritatea studiilor compară regiuni/stați din America de Nord, existând puține studii care compară regiuni/stați europene⁶⁻¹³. Foarte puține studii au inclus România printre țările studiate⁶.

Acest studiu își propune: (1) să compare strategiile de tratament în faza acută și la externare a IMA cu supradenivelare de segment ST (STEMI) între două centre universitare de urgență din două țări europene cu profil socio-economic diferit: University Hospital of Wales, Cardiff, Marea Britanie și Spitalul Universitar de Urgență, București, România; (2) să evalueze aderența la ghidurile de tratament în vigoare.

METODA

Pacienți

Au fost incluși toți pacienții internați consecutiv cu diagnosticul de infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) în unitățile de terapie intensivă coronariană (UTIC) a University Hospital of Wales (UHW) și a Spitalului Universitar de Urgență București (SUUB) în perioada 10 ianuarie 2002 – 9 aprilie 2002.

STEMI a fost definit conform consensului ESC/ACC¹⁴, considerând diagnostică o supradenivelare de segment ST >1mV în derivațiile membrilor, V4-V6, derivațiile posterioare și de ventricul drept, și o supradenivelare de segment ST >2mV în derivațiile V1-V3, sau BRS nou instalat. Pacienții cu BRD au fost incluși dacă au prezentat supradenivelare de segment ST conform criteriilor de mai sus⁴.

Au fost excluși pacienții admiși în UTIC a celor două spitale prin transfer de la alte spitale pentru alt motiv decât angioplastie de salvare sau reperfuzie eșuată.

Caracteristicile spitalelor

Caracteristicile celor 2 spitale sunt asemănătoare. Ambele sunt spitale universitare și au peste 1400 de paturi. Numărul de paturi al UTIC a UHW și SUUB este de 8 și respectiv 11. Dotările celor două spitale din

punct de vedere intervențional sunt reprezentate de cateterism 24 de ore din 24, angioplastie și chirurgie cardiovasculară pentru UHW; și cateterism de zi și angioplastie pentru SUUB.

Colectarea datelor

Datele necesare au fost colectate din foile de observație ale pacienților. Pacienții cu diagnosticul de IMA conform clasificării ICD-10 a bolilor¹⁵ au fost extrași din registrele UTIC a celor 2 spitale. Foile de observație ale acestor pacienți au fost ulterior verificate astfel încât au fost incluși în studiu doar aceia care întruneau criteriile menționate pentru diagnosticul de STEMI.

Datele colectate au fost împărțite în 6 categorii: (1) Date de identificare ale pacientului; (2) ECG (la internare) și markerii de necroză cardiacă (CK total, TnT); localizarea IMA s-a făcut pe baza ECG conform criteriilor standard⁴; (3) Timpul de acces la tratament; (4) Caracteristicile episodului de IMA – factorii de risc ai BCV, antecedentele cardiovasculare, data de externare din UTIC și din spital, data decesului, complicațiile IMA survenite în spital; (5) Tratamentul IMA – în faza acută (reperfuzie farmacologică sau intervențională, aspirină, nitrați, anticoagulare) și de prevenție secundară; (6) Investigațiile principale efectuate în spital.

Datele privitoare la timpul de apel al ambulanței precum și ora sosirii acesteia la bolnav și la spital nu au putut fi colectate datorită lipsei acestora din foaia de observație a pacientului. Ca moment de sosire a pacientului la spital a fost considerat timpul menționat ca atare în foaia de observație sau în registrul de internare de la camera de gardă. În cazul lipsei acestora s-a considerat momentul primului ECG efectuat în spital. Ca moment de sosire a pacientului în UTIC a fost considerat timpul înregistrat în registrul UTIC sau cel menționat în foaia de observație, alegându-se cel mai precoce dintre acestea.

Crearea bazei de date

Datele au fost introduse într-o bază de date computerizată, realizată cu ajutorul programului *Statistical Package for the Social Sciences*, versiunea 10,05 (SPSS 10,05, Chicago IL, USA). Pe baza datelor introduse au fost calculate o serie de parametri: timpul de acces al pacientului de la începutul durerii la spital (timpul „durere-spital“), timpul de acces al pacientului la terapia de reperfuzie din momentul sosirii acestuia la camera de gardă (timpul „ușă-ac“), numărul de zile petrecut în spital.

Analiza statistică

Pentru compararea valorilor cantitative s-a folosit testul t-test, iar pentru compararea valorilor calitative testul chi-square. S-a considerat semnificativă o valoare a probabilității (p-value) <0,05.

REZULTATE

Caracteristicile generale ale lotului

A fost identificat un număr de 149 de pacienți diagnosticați cu STEMI, dintre care 56 la UHW și 93 la SUUB. Vârsta medie a fost de 66±14 ani (27-94). 68% dintre pacienți au fost bărbați. Distribuția pe grupe de vârstă și sexe (Figura 1) a arătat că 74% din bărbații internați cu IMA au avut vârste cuprinse între 51 și 80 de ani, cu maximum de incidență în grupa de vârstă 51-60 de ani (28%). Incidența maximă a IMA în populația feminină a fost în grupa de vârstă 81-90 de ani (30%), scăzând în medie cu 5-8% cu fiecare decadă. 44,5% dintre pacienți erau fumători, 12,5% erau diagnosticați cu diabet zaharat, 52,1% erau hipertensivi, 17,4% erau dislipidemici, iar 26,7% dintre pacienți aveau istoric de BCV precoce al rudelor de gradul I. Dintre antecedentele cardiovasculare, 18,6% aveau angină stabilă care a precedat IMA și 20,8% aveau angină instabilă.

În ceea ce privește localizarea IMA, 67,1% dintre pacienți au avut IMA anterior, septal sau lateral și 52,7% au avut IMA inferior sau posterior; 7,5% dintre pacienți au suferit IMA de ventricul drept și doar 2% s-au prezentat cu aspect ECG de BRS recent instalat.

Comparații între spitale

Caracteristicile generale ale celor 2 loturi.

Vârsta medie a populației lotului UHW și respectiv SUUB a fost de 66 ani și respectiv 65 ani (p=NS). 73% din pacienții lotului UHW și 66% din pacienții SUUB au fost bărbați (p=NS) (Figura 1). Nu au existat diferențe semnificative statistic în cadrul distribuției pe vârstă și sex a incidenței IM între cele 2 spitale. Caracteristicile celor două loturi, cuprinzând factorii de risc cardiovasculari cunoscuți la internare și localizarea infarctului miocardic acut, sunt rezumate în Tabelul 1.

Timpii de acces la tratament. Pacienții lotului general au fost împărțiți în două grupuri: pacienții care au primit tratamentul de reperfuție și pacienții care nu

Tabelul 1: Caracteristicile lotului general și ale loturilor celor două spitale

	UHW	SUUB	P
Vârsta (ani)	66,0	65,3	NS
Bărbați (%)	73,2	65,6	NS
Fumat (%)	41,5	46,4	NS
Diabet zaharat (%)	5,6	16,7	0,07
HTA (%)	38,9	60,0	<0,05
Dislipidemie (%)	22,2	14,4	NS
Istoric familial de BCV (%)*	43,4	12,7	<0,001
Angină stabilă (%)	14,5	21,1	NS
Angină instabilă (%)	11,1	26,7	<0,05
IMA anterior, lateral, septal (%)	63,0	69,6	NS
IMA inferior, posterior (%)	61,1	47,8	NS
IMA VD (%)	7,4	7,5	NS
BRS recent instalat (%)	3,6	1,1	NS

*>40% date lipsă

Abrevieri: HTA, hipertensiune arterială; BCV boală cardiovasculară; VD, ventricul drept; BRS, bloc ramură stânga; NS, nesemnificativ

au primit acest tratament. În cadrul lotului care a primit terapia de reperfuție, timpul de acces la spital a fost de 2,5 ore pentru UHW și 2,9 ore pentru SUUB (Figura 2). Timpul dintre debutul durerii toracice și momentul administrării tratamentului de reperfuție a fost de 3,8 ore în ambele spitale. Timpul cameră de gardă-UTIC a fost de aproape 2 ori mai lung în cazul UHW comparativ cu SUUB (51 vs 23 minute, p<0,001), de aceea timpul de acces al pacientului la terapia de reperfuție din momentul sosirii la spital (timpul „ușă-ac“) a fost de 79 minute în cazul UHW și 55 minute în cazul SUUB (p<0,05).

Pentru calcularea timpului de acces la tratament au fost excluși pacienții sosiți la spital după 24 ore de la durerea toracică: 5,7% la UHW vs 20,4% la SUUB (p<0,05).

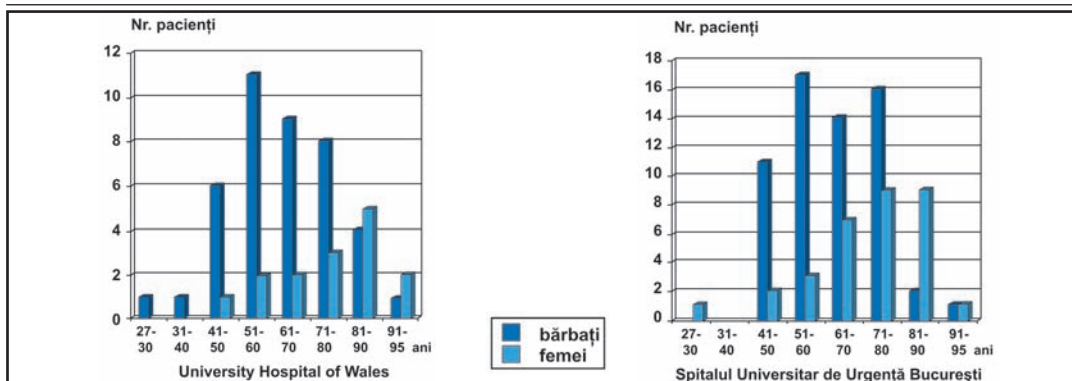
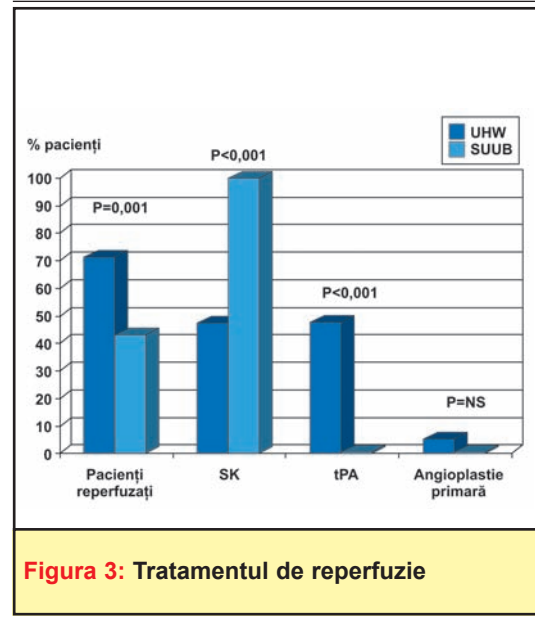
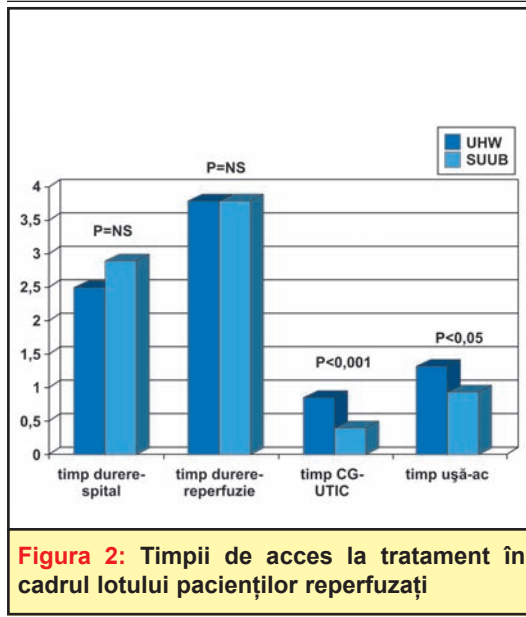


Figura 1: Distribuția pe grupe de vârstă și sex în cadrul celor 2 loturi

CONTRIBUȚII ORIGINALE



Tipul de tratament. Procentul pacienților reperfuzați în cadrul UHW a fost de 71,4% față de 43,0% în SUUB (Figura 3). Ca modalitate de reperfuție, în UHW s-au folosit atât SK cât și tPA în proporții egale, iar în SUUB doar streptokinază (SK). Doi pacienți ai UHW au fost supuși angioplastiei primare. În cadrul tratamentului fazei acute a IM (Figura 4) aspirina a fost folosită la 91,5% dintre pacienții lotului UHW și la 82,6% dintre pacienții lotului SUUB (p=NS). Nitrații și anticoagularea au fost folosiți la 63,0% și respectiv 70,9% dintre pacienții lotului UHW, comparativ cu 93,5% și respectiv 93,5% în cazul SUUB (p<0,001 pentru ambele comparații).

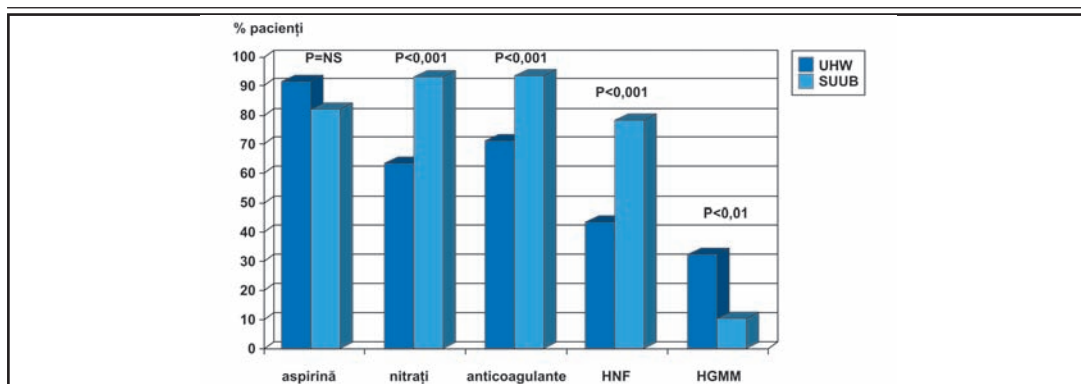
Date generale de spitalizare. Pacienții lotului UHW au avut un timp de internare în UTIC de 2,1 zile, semnificativ mai mic decât au avut pacienții lotului SUUB, de 3,8 zile (p<0,05). Timpul de internare în

spital a fost de 9,3 zile în UHW și de 11,7 zile în SUUB (p<0,001).

Date de evoluție a pacienților. Mortalitatea intraspitalicească în lotul investigat a fost de 14,9%. Șapte pacienți din lotul UHW au decedat în spital (12,5%), comparativ cu 15 pacienți din lotul SUUB (16,1%, p=NS). Complicațiile principale, survenite în faza de spitalizare în cele 2 spitale (Figura 5).

Date de laborator. Valorile profilului lipidic au prezentat diferențe semnificative între cele 2 loturi. Astfel, colesterolemia, LDL-C și trigliceridemia au fost semnificativ mai mici în lotul UHW decât la SUUB (colesterolemie totală 197,9 mg/dl vs 222,0 mg/dl, p<0,01; LDL-C 88,2 mg/dl vs 142,0 mg/dl; trigliceridemie 61,4 mg/dl vs 151,2 mg/dl, p<0,001).

Investigații cardiologice și tratamentul la externare. Rezultatele consemnate pentru investigații-



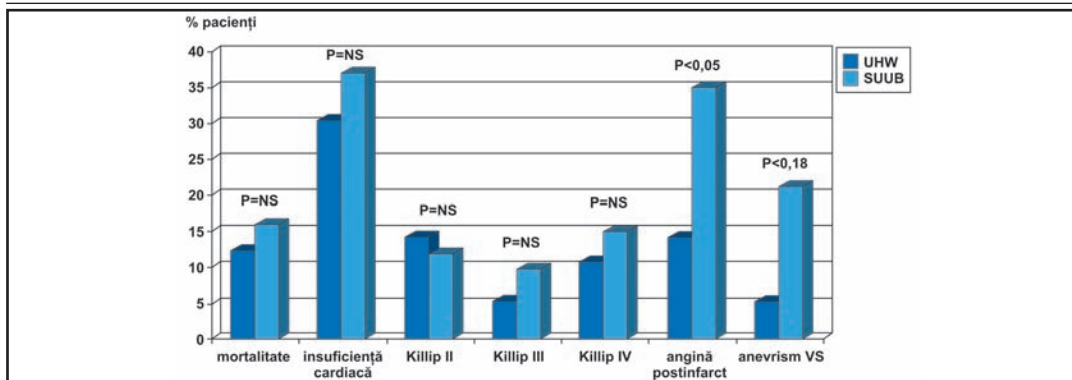


Figura 5: Mortalitate și complicații

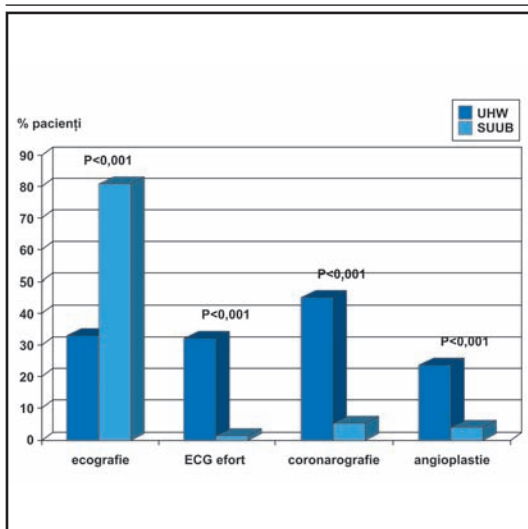


Figura 6: Investigații pe perioada spitalizării

ile cardiologice realizate pe parcursul internării și pentru prescrierea tratamentului de prevenție secundară la externare sunt prezentate în **Figurile 6 și 7**.

DISCUȚII

Numărul pacienților incluși în studiu a fost aproape dublu în cazul SUUB comparativ cu UHW, aceasta datorindu-se deservirii unei populații de 2 ori mai mare de către SUUB față de UHW, precum și unei incidențe raportate a BCV de 4 ori mai mare în România^{5,16}.

Nu au existat diferențe semnificative între cele 2 grupuri în ceea ce privește distribuția pe grupe de vârstă și sex, vârsta medie a pacienților, unii dintre factorii de risc cunoscuți la internare (procentul de pacienți fumători, dislipidemici), precum și antecedentele de angină stabilă premergătoare infarctului miocardic. Incidența similară a vârstei și fumatului este în contrast față de alte raportări, care au arătat apariția IMA la vârste mai tinere (59 vs 63 ani), precum și o prevalență mai ridicată a fumatului în țările est-

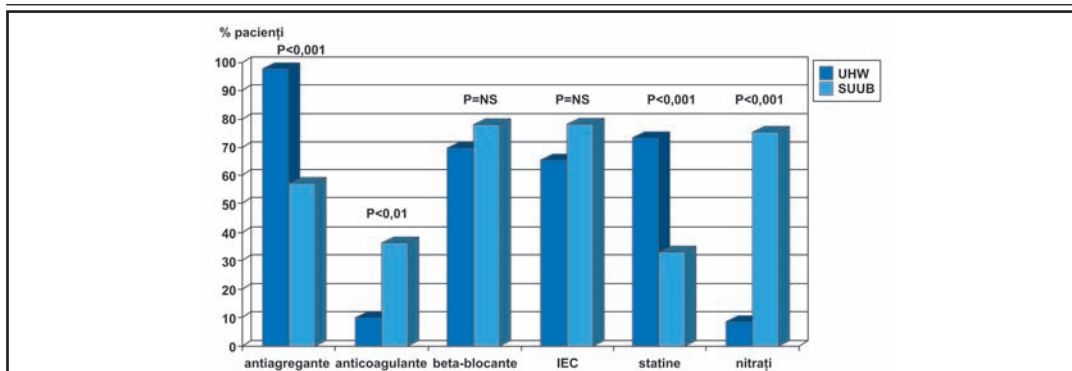


Figura 7: Tratamentul la externare

europene față de cele vest-europene (45%-50% vs 25%-40%)^{6,9,11,16-19}. Localizarea IMA a fost și ea similară în cazul UHW și SUUB. Aceste date sunt superpozabile cu datele oferite de alte studii (IMA anterior 45%-65%, inferior 45%-54%)^{11,16,17}.

Studiul In-TIME II⁶ a arătat că timpii de acces al pacienților la spital sunt sensibil egali între Europa de Est și țările vest europene, fapt confirmat și de acest studiu. În ceea ce privește timpii durere-spital și durere-reperfuzie nu au fost descoperite diferențe semnificative între UHW și SUUB. Timpii durere-spital și durere-reperfuzie în cazul UHW și SUUB sunt inferiori celor raportați de alte studii (timp durere-spital: 4 ore, timp durere-reperfuzie: 1,5 ore)^{8,17}, dar superiori în cazul UHW față de cei raportați de trialul PRAIS-UK¹⁹ (timp durere-spital: 3 ore) și de trialul UKHAS¹⁶ pentru zona South Glamorgan și Cardiff (timp durere-spital: 2 ore). Pentru România există prea puține date pentru a permite comparații privind rezultatele obținute. Timpii de acces la spital în cazul lotului general al UHW și SUUB depășesc de peste 2 ori recomandările ghidurilor internaționale²⁻⁴, cât și pe cele valabile în Țara Galilor^{18,20,21} și România⁵.

Utilizarea aspirinei în cadrul tratamentului fazei acute a IMA nu a diferit între cele 2 spitale și ea întrunește recomandările ghidurilor în vigoare^{8,11,16,17,19}.

Mortalitatea între cele 2 loturi nu a fost diferită. Înaintea oricărui alt factor, acest lucru ar putea fi datorat numărului redus de pacienți incluși în studiu, alte studii raportând diferențe semnificative de mortalitate între țări cu profil socio-economic diferit și între spitale cu dotări diferite, însă pe loturi de pacienți mult mai mari²². Mortalitatea intraspitalicească a IMA variază larg între studii, în funcție de criteriile de includere a pacienților. Valorile descoperite în cazul pacienților de la UHW sunt superioare valorilor raportate pentru mortalitatea intraspitalicească a IMA în alte studii europene (12% vs 6%-10%)^{6,8,11}, însă la aproape jumătate din cea raportată pentru toate IMA în UHW într-un trial realizat pe 4 luni din anul 1999 și publicat în anul 2001 (22%-32%)¹⁷. Mortalitatea intraspitalicească de 16% în lotul SUUB este asemănătoare cu mortalitatea raportată pentru România în anul 1999 în centrele universitare dotate cu cardiologie intervențională (8-17%)⁵. Complicațiile intraspitalicești nu au prezentat diferențe între cele 2 spitale, cu excepția anginei postinfarct și a anevrismului de VS.

În cadrul prevenției secundare, β -blocantele și IEC au fost prescrise în aceeași măsură la UHW și SUUB. β -blocantele sunt folosite mai des la UHW față de media pe Marea Britanie și Cardiff raportată de alte trialuri (69% vs 40%-60%), Marea Britanie fiind una din țările unde β -blocantele sunt folosite cel mai puțin^{6,9-11,17,19,23}. De asemenea, în lotul UHW, IEC au fost de 2 ori mai frecvent prescrise față de datele raportate de alte trialuri efectuate în Marea Britanie (65% vs 24% -

33%)^{9,17}. Pentru SUUB, folosirea β -blocantelor este asemănătoare celei raportate pentru țările est-europene de alte trialuri (78% vs 60%-85%)^{6,9,10,23}, însă IEC sunt prescrisi mai des decât media raportată de aceste studii (78% vs 40%-65%). În privința β -blocantelor și a IEC, recomandările ghidurilor de tratament în vigoare au fost în cea mai mare măsură îndeplinite de către ambele spitale.

Diferențe semnificative statistic au fost descoperite în cazul următoarelor categorii de date. Diabetul a fost de 3 ori mai frecvent la SUUB, fapt arătat și de trialul In-TIME II, care a comunicat o incidență de 13% a DZ în țările est-europene comparativ cu 8% în Marea Britanie⁶. Cu toate acestea, alte trialuri raportează o incidență a DZ în Marea Britanie de 3-4 ori mai mare decât cea găsită pentru lotul UHW în acest studiu (6% vs 16% - 20%)^{9,16-19}. Acest lucru se poate datora lotului mic de bolnavi studiați.

Hipertensiunea arterială a fost cu 50% mai frecventă în cadrul lotului SUUB față de UHW. Incidența de 39% a hipertensiunii în populația galeză studiată este identică cu cea publicată în alte studii pentru Marea Britanie^{6,9,11,19} și Cardiff^{7,18}. Pentru România date publicate lipsesc, însă valoarea de 60% pacienți hipertensivi găsită este superioară celei de 36% raportată de studiul In-TIME II⁶ pentru Europa de Est. Acest studiu a confirmat însă prevalența mai mare a HTA în Europa de est față de Marea Britanie.

Istoricul familial de BCV prematură a fost de 3 ori mai puțin frecvent raportat în lotul SUUB față de UHW, procentul de 13% menționat în SUUB neexprimând, probabil, realitatea pentru populația bucureșteană.

Incidența de 2 ori mai mare în cadrul lotului român a anginei instabile premergătoare IMA se datorează, probabil, unui acces limitat al acestor pacienți la cardiologia intervențională.

Timpii de acces la tratament din momentul sosirii la spital au diferit semnificativ între loturi. Timpul cameră de gardă-UTIC în cadrul lotului general a fost de 2 ori mai mare în cazul UHW decât în SUUB. Aceeași diferență s-a păstrat și în cazul separării lotului general în lotul pacienților care au primit terapie de reperfuzie și cei care nu au primit această terapie. Un fapt interesant remarcat a fost acela că pacienții care au primit terapie de reperfuzie au avut un timp cameră de gardă-UTIC aproape identic cu cel al întregului lot (51 minute în cazul UHW și 23 minute în cazul SUUB), însă cu mult mai mic decât în cazul lotului de pacienți care nu au primit terapie de reperfuzie, mai ales în cazul UHW (94 minute în cazul UHW și 33 minute în cazul SUUB). Timpul ușă-ac în cazul UHW este cu 15 minute inferior celui raportat de alt studiu pentru UHW în anul 1999¹⁷, dar este cu aproape o oră superior recomandărilor ghidurilor în vigoare^{18,20,21}. Timpul ușă-ac în cazul SUUB este cu aproape 30 minute superior recomandărilor ghidurilor de trata-

TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

ment al IMA^{5,18,20,21}. Fiecare 30 de minute amânate în administrarea trombolizei înseamnă scăderea speranței de viață cu 1 an (trialul GRATE). Din păcate, 1/5 din pacienții internați în SUUB au sosit la peste 24 de ore de la debutul IMA prin apariția complicațiilor, de unde necesitatea concentrării eforturilor asupra educației medicale a populației bucureștene.

Peste 2/3 dintre pacienții UHW au fost trombolizați, comparativ cu sub " în SUUB. Aceste valori sunt superioare ratelor de tromboliză raportate de alte studii pentru Europa de Est (20-40%), dar asemănătoare cu cele raportate pentru Marea Britanie (70%-80%)^{8,11}. Procentul superior de pacienți trombolizați în UHW se datorează, în primul rând, numărului scăzut de pacienți sosiți tardiv în acest spital. SK a fost folosită la fel de frecvent ca și tPA în cazul UHW. Rata de utilizare a SK în cadrul lotului britanic este mai mică decât cea raportată de alte trialuri (50% vs 67%-83%)^{16,17}, însă cea de utilizare a tPA este mai mare.

Nitrații au fost mai frecvent administrați în SUUB. Aceste date se suprapun peste faptul că Marea Britanie este cunoscută ca având cea mai scăzută rată de utilizare a nitraților în tratamentul IMA⁸. Nitrații nu scad mortalitatea în IMA pe termen scurt sau pe termen lung, ci sunt utilizați ca tratament simptomatic²⁴.

Anticoagularea a fost folosită practic la toți pacienții internați în SUUB, comparativ cu ceva mai mult de 2/3 în UHW. Utilizarea cvasipermanentă a anticoagularii în SUUB este în contrast cu rata mai mică de utilizare raportată pentru țările est-europene (75%)⁸. Utilizarea HGMM este de aproape 4 ori mai redusă în SUUB față de alte țări est-europene (12% vs 41%)⁸. Utilizarea anticoagularii și a HGMM în cazul UHW se suprapune peste valorile raportate pentru Marea Britanie de alte studii (anticoagulare 75% vs 80%, HGMM 32% vs 27%-42%)^{8,17}. HGMM au fost preferate între heparine în UHW.

Pacienții UHW au fost internați mai puțin timp decât cei ai SUUB, acești timpi fiind asemănători cu cei raportați de studiul ENACT (Marea Britanie 9 zile, Europa de Est 13 zile)⁸. Cu toate acestea, acești timpi sunt cu aproximativ 3 zile mai mari pentru Marea Britanie și, respectiv 2 zile mai mici pentru România decât cele arătate de studiul InTIME II⁶.

Angina post infarct în cadrul lotului SUUB a fost mai frecvent întâlnită decât în UHW și a fost de asemenea superioară celei raportate pentru Europa de alte trialuri (35% vs 4%)¹⁹. Este posibil ca incidența să fie supraestimată, datorită folosirii doar a criteriilor clinice (durerea) pentru depistarea anginei postinfarct. Aneurismul de VS a fost de 4 ori mai frecvent raportat ecografic în lotul SUUB (21% vs 5%), probabil datorită realizării mai frecvente a ecocardiografiei în spital în SUUB, dar și datorită faptului că peste 1/5 din pacienții acestui lot au sosit la spital tardiv. Totuși, datorită numărului mic de bolnavi luați în calcul, această diferență nu a atins pragul de semnificație statistică (p=0,18).

Profilul lipidic al celor 2 loturi a arătat că pacienții români prezintă un grad de dislipidemie mult mai avansat decât pacienții britanici, pe toate fracțiunile lipidice, cu excepția HDL-C. Acest lucru contrastează cu faptul că incidența dislipidemiei ca factor de risc pentru BCV nu a diferit semnificativ între loturi, probabil datorită nedescoperirii pacienților dislipidemici bucureșteni în cadrul prevenției primare a BCV. Necesitatea intensificării eforturilor privind profilaxia primară a BCV în cazul populației bucureștene trebuie subliniată.

Cu excepția ecocardiografiei, restul investigațiilor paraclinice au fost mult mai frecvent realizate în spital în cazul lotului UHW, în ciuda timpului mai scurt de internare a pacienților. Rata de realizare a intervențiilor invazive diferă în funcție de dotarea spitalului⁷. Pentru UHW, coronarografia a fost de circa 4 ori mai frecvent utilizată decât în alte trialuri britanice (43% vs 7%-9%). Este cunoscut că Marea Britanie are una din cele mai scăzute rate de folosire a angiografiei și angioplastiei din întreaga Europă, la același nivel cu țările est-europene^{6,8,12,19,25}. Pentru SUUB, rata de realizare a coronarografiei și a angioplastiei este asemănătoare celei raportate pentru țările est-europene⁶.

Tratamentul la externare a diferit net între spitale, precum și comparativ cu alte studii europene. Utilizarea aspirinei sau a celorlalte antiagregante plachetare este folosită la 57% din pacienți în SUUB, cu mult sub recomandările ghidurilor în vigoare care o recomandă tuturor pacienților fără contraindicații. Acest lucru se datorează procentului foarte ridicat de anticoagulare a pacienților la externare în cazul SUUB. Utilizarea aspirinei în SUUB este net inferioară oricărui procent raportat anterior de către alte studii (85% - 95%), chiar față de țări unde aspirina este cunoscută a fi folosită mai rar (cum ar fi Ungaria: 77%)^{9,10}. Invers, utilizarea anticoagularii în SUUB este net superioară celei raportate de alte studii, chiar și față de țări unde anticoagularea ca prevenție secundară este larg folosită (precum Ungaria: 15%)⁹. Anticoagularea la externare este probabil prea frecvent prescrisă în SUUB, ghidurile în vigoare^{2,5} recomandând anticoagularea în prevenția secundară în puține situații. Acest lucru ar putea fi contraargumentat de incidența de 21% a aneurismului de VS în lotul SUUB, însă și așa procentul de pacienți anticoagulați este de aproape 2 ori mai mare. Anticoagularea orală, singură sau asociată cu aspirina, scade incidența evenimentelor majore cardiovasculare după IMA, dar crește riscul de hemoragii majore non-fatale²⁶.

Statinele, o medicație extrem de importantă în cadrul prevenției secundare^{27,28} sunt recomandate la 3/4 din pacienții UHW și doar la 1/3 din pacienții SUUB. Folosirea statinelor la UHW este asemănătoare celei raportate de studiul EUROASPIRE II pentru Marea

Britanie (65%)⁹ și superioară celei raportate de alte studii pentru Țara Galilor (45%)¹⁷. Pentru SUUB folosirea statinelor este asemănătoare celei raportate pentru țările est-europene de alte studii (13%-42%)^{6,9,10,23}. Creșterea prescrierii de statine la supraviețuitorii IMA este necesară mai ales în cazul SUUB, însă acest lucru este îngreunat de puterea scăzută de cumpărare a pacienților români²².

Nitrații retard sunt folosiți extensiv în SUUB comparativ cu UHW, deși ei nu ameliorează prognosticul pe termen lung al pacienților cu IMA.

LIMITĂRILE STUDIULUI

Rezultatele acestui studiu trebuie considerate doar în contextul limitărilor asociate cu metodologia studiului. Reprezentabilitatea celor 2 loturi poate fi pusă la îndoială, prin numărul redus de pacienți luați în calcul. Rezultatele acestui studiu nu pot fi generalizate la nivelul țărilor de care aparțin aceste spitale, deși unele caracteristici generale pot fi valabile prin prisma faptului că ambele spitale deservesc populații largi, atât cu caracteristici urbane cât și rurale. O problemă frecvent întâlnită în cazul studiilor retrospective o reprezintă acuratețea datelor introduse în foaia de observație a pacientului. În ciuda eforturilor depuse pentru ca datele colectate să fie cât mai complete și corecte, acest lucru nu a putut fi pe deplin realizat. O altă limitare a acestui studiu constă în perioada scurtă de timp

pe care au fost colectate datele (ianuarie – aprilie 2002).

CONCLUZII

Distribuția pe grupe de vârstă și incidența fumatului nu au fost diferite între cele 2 loturi, cu toate diferențele de dezvoltare socio-economică dintre cele 2 țări. Diabetul, hipertensiunea și dislipidemia nou descoperită în spital au fost mai frecvente în cadrul SUUB. Accesul la tratament este similar în cele 2 spitale, mai ales în cazul timpilor de acces la spital. Totuși, timpul petrecut în spital până la primirea terapiei pentru IMA este de 2 ori mai lung în UHW comparativ cu SUUB și depășește cu aproape o oră recomandările ghidurilor de tratament în vigoare. Există variații semnificative între spitalul galez și cel bucureștean în privința ratei și metodei de reperfuzie coronariană, a prescrierii tratamentului de fază acută și a celui de prevenție secundară a IMA. În cadrul prevenției secundare, aspirina și statinele au fost subutilizate, iar nitrații retard și anticoagularea orală suprautilizate în SUUB, față de recomandările ghidurilor de tratament al IMA. Cu toate diferențele de tratament dintre cele 2 spitale, nu există diferențe semnificative privind mortalitatea intraspitalicească și complicațiile principale ale IMA. Recomandările ghidurilor de tratament în vigoare nu sunt încă pe deplin puse în practică în cele 2 spitale.

Bibliografie

- Bayes de Luna A. International cooperation in World Cardiology: the role of World Heart Federation; *Circulation* 1999;99: 986-89
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al 1999 update - ACC/AHA guidelines for the management of patients with AMI. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of AMI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34:890-911
- The task force on the management of AMI of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2003;24,28-66
- Cannon CP, Battler A, Brindis RG, et al ACC key elements and data definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute coronary Syndromes Writing Committee). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38:2114-30
- Cinteză M, Ginghină C, Pârveu O, et al Infarctul Miocardic Acut, ghid de diagnostic și tratament, în „Ghiduri de practică medicală“, vol.1, Ed. InfoMedica, 2001
- Giugliano RP, Llevadot J, Wilcox RG, et al InTIME (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) II Investigators: Geografic variation in patients and hospital characteristics, management and clinical outcome in STEMI treated with fibrinolysis (results from In-TIME II). *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1702-15
- Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM, et al InTIME (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) II Investigators. Availability of on-site catheterisation and clinical outcomes in patients receiving fibrinolysis for STEMI. Results from In-TIME II. *Eur. Heart J.* 2001; 22:2104-15
- Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study; a pan-European survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur. Heart J.* 2000; 21:1440-9
- EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factors management and use of drugs therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur. Heart J.* 2001; 22:554-72
- EUROASPIRE I and II Group: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357: 995-1001
- Venturini F, Romero M, Tognoni G: Patterns of practice for acute myocardial infarction in a population from ten countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1999) 54: 877-886
- Woods KL, Ketley A, Lowy A, et al Use of coronary angiography and revascularisation procedures following acute myocardial infarction. A European perspective. *Eur. Heart J.* (1998) 19, 1348-54
- Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ, et al Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly. Associations with race, sex and socioeconomic characteristics. *Circulation* 2000; 102: 1651-1656
- ESC/ACC Consensus: Myocardial Infarction redefined; *Eur. Heart J.* 2000;21 (18): 1502-13.
- ICD-10: International classification of diseases and related health problems. 10th edition, vol.1. World Health Organisation, Geneva, 1992
- Norris RM (on behalf of the UK Heart Attack Study Investigators): Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in three British Health Districts: the

TRATAMENTUL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

- UK Heart Attack Study (UKHAS) British Heart Foundation, 1999
17. Welsh Cardiac Group and Effectiveness Support Unit Wales: MI Audit: a retrospective audit of all AMI admissions to Welsh hospitals during 4 months in 1999 – Unpublished data, October 2001.
 18. The National Assembly for Wales: An evidence based implementation for tackling coronary heart disease in Wales, Consultation Document, 2001
 19. Collinson J, Flather MD, Fox KA et al Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK) Eur. Heart J. 2000; 21: 1450-7
 20. National Service Framework for Coronary Heart Disease, UK 2001
 21. Birkhead JS, Norris R (National Service Framework for CHD steering group): Acute Myocardial Infarction (a core data set). December 1999
 22. Van De Werf F: Why is there so much geographic variation in clinical outcome in international trials of fibrinolytic therapy? Eur. Heart J. 2001;22:1631-2
 23. Faergeman O: A collective failure of medical practice? Eur. Heart J. 2001;22: 526-8
 24. ISIS-4 Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrates, and intravenous magnesium sulfate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-85
 25. O'Shea JC, Califf RM: Inter-regional differences in Acute Coronary Syndromes trials. Eur. Heart J. 2000; 21:1397-9
 26. Doggrell SA: Warfarin and aspirin give more benefit than aspirin alone but also more bleeding after myocardial infarction. Expert Opin Pharmacother 2003; (4): 587-90
 27. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with CHD (4S), Lancet 1994; 344:1383-9
 28. The long-term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and mortality with Pravastatin in patients with CHD and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57

NovoSeven[®]

Control precis în hemoragii critice



Novo Nordisk A/S
Reprezentanța pentru România
Str. Ion Câmpineanu nr. 11
sector 1, București
Tel: 021 312 3051; Fax: 021 312 6760
www.novonordisk.ro

NovoSeven[®]
Factor VIIa recombinat



STUDIUL PRIVIND TOLERANȚA ȘI EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU FLUVASTATIN ÎN PACIENȚI DISLIPIDEMICI

Leonida Gherasim

REZUMAT

Obiectiv: Testarea siguranței, tolerabilității și eficienței tratamentului cu Lescol 40 mg, în condițiile administrării în practica clinică obișnuită.

Materiale și metodă: Studiu deschis, pe 1601 pacienți dislipidemici cu valoarea colesterolului total la înrolare de 200-400 mg/dl.

Rezultate: Din totalul pacienților înrolați, analiza s-a efectuat pe 734 pacienți, tratați timp de 12 săptămâni cu Lescol 40 mg/zi sau 80 mg/zi. S-au constatat reduceri ale nivelelor plasmatice pentru LDL Colesterol, Colesterol total și Trigliceride cu 28%, 24% și respectiv 29%, semnificativ statistic ($p=0,05$) față de nivelul inițial, în timp ce HDL colesterolul a crescut cu 29% față de baseline ($p=0,05$). Nu s-au înregistrat evenimente adverse severe și tratamentul a fost bine suportat de către pacienți.

Concluzii: Tratamentul cu fluvastatin s-a dovedit sigur, eficient și bine tolerat de către pacienți.

Fluvastatin este un inhibitor sintetic de 3-hidro-3-metilglutaril coenzima A reductază, prevenind sinteza mevalonatului, precursor al colesterolului și al numeroși compuși non steroidieni isoprenoizi.

Locul principal de acțiune este hepatocitul, la nivelul căruia este stimulată sinteza de receptori pentru LDL; ca urmare, crește *uptake*-ul de particule LDL și scade colesterolul plasmatic.

Metabolizarea fluvastatinului se face predominant hepatic, pe căi alternative citocromului P450, metabolismul său fiind relativ puțin influențat de inhibiția CYP 450.

Acest profil de metabolizare este unic între statine, având loc mai precis la nivelul citocromului CYP 2C9, și nu CYP 3A4. CYP 3 A4 este implicat în metabolismul multor medicamente frecvent folosite în practica obișnuită, în medicația pacientului cardiovascular. Din acest motiv, fluvastatin poate fi administrat în siguranță, în asociere cu o largă varietate de alte medicamente și la diverse categorii de pacienți (vârstnici, diabetici, transplantați renal etc.).

Spre deosebire de celelalte statine, Lescol (fluvastatin) se distinge prin cele două formulări ale produsului: cu eliberare imediată (Lescol® 20 mg, 40 mg) și cu eliberare controlată (Lescol XL®, 80 mg).

Ambele formulări au dovedit un profil de siguranță și tolerabilitate foarte bune, verificate pe o mare diversitate de pacienți, inclusiv pacienți cu risc crescut de miopatie.

Studiile clinice au demonstrat un control eficient al parametrilor lipidici, cu reducere marcată a nivelului plasmatic de LDL colesterol de până la 31%, precum și prevenția apariției leziunilor noi de ateroscleroză și reducerea celor existente².

Mai mult decât efectele hipolipemiente, fluvastatin a dovedit nenumărate beneficii pleiotropice: protecție vasculară, ameliorarea funcției endoteliale și a perfuziei miocardice, efecte antioxidante.

Studiul de față nu investighează aceste efecte adiționale, ci și-a propus o confirmare a tolerabilității și eficienței efectului hipolipemiant al fluvastatinului (Lescol® 40 mg), în condițiile administrării în practica clinică obișnuită.

OBIECTIVUL STUDIULUI

Obiectivul primar al studiului a vizat colectarea datelor de siguranță și tolerabilitate a tratamentului cu Lescol 40 mg, în condițiile administrării medicamentului în practica clinică obișnuită (conform cu Sumarul Caracteristicilor Produsului).

Obiectivul secundar a constat în confirmarea acțiunii hipolipemiente prin evaluarea parametrilor biochimici evaluați în mod curent în clinică (trigliceride, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol).

MATERIALE ȘI METODĂ

Studiul a inclus un număr de 1601 pacienți, cu vârste peste 18 ani, având valoarea colesterolului total cuprinsă între 200-400mg/dL, depistată la înrolare sau în cursul unor investigații efectuate cu 3 luni înaintea înrolării. La studiu a participat un număr de 128 de medici de specialitate.

Un număr de 734 de pacienți a terminat studiul și a intrat în analiza finală, restul fiind pierduți din urmărire (522 pacienți) sau excluși din analiză datorită violărilor de protocol (345 pacienți). Toți pacienții au consimțit în scris la participarea la studiu. Studiul a fost aprobat de Comisia Națională de Etică.

Medicația administrată a fost Lescol 40 mg, o dată pe zi. Doza a fost crescută la 80 mg pe zi, pentru pacienții care nu au fost bine controlați sub raportul parametrilor lipidici după primele 4 săptămâni de tratament.

Pacienții au fost urmăriți timp de trei luni, pe parcursul a 4 vizite, urmărindu-se evoluția și tolerabilitatea tratamentului.

La evaluarea inițială au fost efectuate examenul fizic, anamneza, s-au precizat medicația concomitentă și factorii de risc cardiovasculari coexistenți.

A fost sondată opinia medicilor participanți de a continua tratamentul cu Lescol și după cele 12 săptămâni de studiu, funcție de evoluția, tolerabilitatea și complianța pacientului.

ANALIZA STATISTICĂ

A fost utilizat testul ANOVA (analiza de varianță) pentru a testa semnificația mediilor din subeșantioane.

Testul Z a fost folosit pentru testarea diferențelor semnificative între procente de frecvențe în subeșantioane. Maximum de eroare pe lotul de 734 de pacienți analizat a fost $\pm 3,6\%$, pentru un interval de încredere de 95%.

Semnificația statistică a rezultatelor a fost analizată pentru intervalul de încredere de 95%.

REZULTATE

Din cei 734 de pacienți participanți în analiza finală a studiului, 52% au fost femei și 48% bărbați, cu următoarea distribuție pe grupe de vârstă: 21% grupa 66-83 de ani, 49% grupa 51-65 ani, 30% grupa 21-50 ani.

Această populație a fost caracterizată la înrolare prin valori ale parametrilor lipidici consemnați în **Tabelul 1**.

În 28% din cazuri pacienții nu au luat nici o măsură anterior prezentării la medic pentru dislipidemie; 22% au urmat în prealabil un alt tratament

TOLERANȚA ȘI EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU FLUVASTATIN ÎN DISLIPIDEMIE

medicamentos antilipemiant, iar 60% dintre ei erau exclusiv sub regim alimentar.

În grupa de studiu de 734 de pacienți, factorii de risc cardiovasculari au fost prezenți în peste 2/3 din cazuri (Tabelul 2).

EFICIENȚA

Evaluarea pe ansamblu a eficienței tratamentului a condus la următoarele rezultate:

- În 98% din pacienți a scăzut colesterolul total; la 90% din pacienți HDL colesterolul a crescut și a rămas nemodificat la 3%; LDL colesterolul a scăzut la 97% din pacienți și nu s-a modificat la 1%; trigliceridele au scăzut la 90% din pacienți și au rămas constante la 2% din pacienți; raportul colesterol total /HDL colesterol a scăzut în 98% din cazuri.

Modificările parametrilor lipidici la 12 săptămâni au fost următoarele:

- Valoarea medie a colesterolului total scade cu 24%, de la 281 la 214 mg/dl ($\pm 3,1\%$, $p=0,05$).
- Valoarea medie a LDL colesterolului scade cu 28%, de la 184 la 133 mg/dl ($\pm 3,6\%$, $p=0,05$).
- Valoarea medie a trigliceridelor scade cu 29%, de la 240 la 170 mg/dl ($\pm 3,5\%$, $p=0,05$).
- Valoarea medie a HDL colesterolului crește cu 29%, de la 38 la 49 mg/dl ($\pm 3,7\%$, $p=0,05$).

Complianța pacienților la tratament a fost evaluată de către investigator ca fiind bună în 89% din cazuri, scăzută în 5% din cazuri, iar pentru 6% din pacienții participanți la studiu nu au fost informații.

În grupul pacienților cu complianță redusă ($n=36$), 14 pacienți au întrerupt tratamentul din motive financiare, 9 nu au urmat dieta, 7 nu au urmat tratamentul în mod continuu, 1 pacient a avut un nivel scăzut de educație și nu a înțeles modul în care trebuia urmat tratamentul, iar pentru 5 pacienți nu a fost oferită nici o explicație a întreruperii tratamentului.

Rezultatele sondajului prescriptorilor privind continuarea tratamentului cu Lescol sunt consemnate în Tabelul 3.

COMENTARII

Eficiența și siguranța tratamentului cu fluvastatin în pacienții dislipidemici a fost confirmată de prezenta cercetare clinică.

În analiza de față, fluvastatin a redus nivelul valorii medii a colesterolului total cu 24%, a scăzut valoarea medie a LDL colesterolului și a trigliceridelor cu 28% și, respectiv, 29%, și a crescut nivelul HDL colesterol cu 29% comparativ cu nivelele de bază.

În studiul nostru, tratamentul cu fluvastatin a condus la scăderi marcate ale nivelului trigliceridelor și a crescut valoarea medie a nivelului de HDL colesterol la grupul de pacienți analizat. S-au confirmat astfel

Tabelul 1: Valorile medii pentru parametrii lipidici la înrolare

Colesterol total	281 mg/dl
HDL colesterol	38 mg/dl
Raportul colesterol total/HDL colesterol	7,6
LDL colesterol	184 mg/dl
Trigliceride	240 mg/dl

rezultate din studii anterioare care au arătat că mărimea efectului terapeutic este direct proporțională cu nivelul bazal al trigliceridelor și invers proporțională cu nivelul plasmatic de HDL colesterol^{3,4}.

Profilul pacientului recrutat în acest studiu este similar cu cel întâlnit în mod obișnuit în practica clinică. Controlul lipidic a fost obținut în peste 90% din cazuri, după trei luni de tratament. Nu au fost semnificate corelații semnificative statistic în ceea ce privește variația parametrilor lipidici cu vârsta sau sexul subiecților.

Scăderile nivelelor plasmatice ale colesterolului total, ale LDL colesterolului și trigliceridelor, precum și creșterea HDL colesterolului în acest studiu au fost în limitele înregistrate și în alte cercetări clinice^{5,6}.

În 1998, Lye et al. a evaluat efectul fluvastatinului 40 mg, pe un lot de 66 de pacienți într-un studiu dublu orb placebo controlat, cu durata de 12 săptămâni. Au fost înregistrate scăderi cu 27% ale LDL-colesterolului, 22% pentru colesterolului total și 18% pentru trigliceride, rezultate comparabile cu cele obținute în studiul de față.

În 2000, Porsch-Özcürümez et al. au raportat o scădere a LDL-colesterolului cu 33% și a colesterolului total cu până la 24% într-un studiu de 12 săptămâni, placebo controlat.

Amploarea rezultatelor înregistrate în prezenta cercetare sunt în corelație directă cu valorile parametrilor de la baseline.

O metaanaliză⁷ publicată în 2001 a studiilor efectuate cu fluvastatin cu eliberare controlată și a fluvastatin cu eliberare imediată a demonstrat relația de proporționalitate dintre mărimea variației parametrilor (HDL colesterol și TG) și nivelul de bază al

Tabelul 2: Factorii de risc cardiovasculari în populația studiată

Hipertensiune	66%
Sedentarism	62%
Obezitate	57%
Fumat	38%
Hiperglicemie	30%
Istoric familial de boală coronariană la vârste tinere	27%

Tabelul 3: Decizia medicilor privind continuarea tratamentului cu Lescol, după terminarea celor 12 săptămâni de studiu

Continuă tratamentul cu Lescol 40 mg/zi	82%
Continuă tratamentul cu Lescol 40 mg × 2/zi	11%
Adaugă un alt hipolipemiant	2%
Modifică tratamentul	2%
Fără răspuns	6%

trigliceridelor (TG). Studiul a demonstrat o creștere a HDL colesterolului în urma tratamentului cu fluvastatin variată pentru diverse grupe de pacienți, cu atât mai accentuată cu cât nivelul de bază al HDL a fost mai scăzut, iar cel al TG mai ridicat.

În aceeași direcție, Moriguchi et al. au constatat o creștere cu 26% a nivelului HDL Colesterol comparativ cu valorile de bază, într-un studiu³ de 24 de săptămâni, ce a urmărit compararea efectelor fluvastatinului pe subclasele de lipoproteine în pacienți cu risc coronarian și nivele ale trigliceridelor plasmatice sub și peste 150 mg/dl.

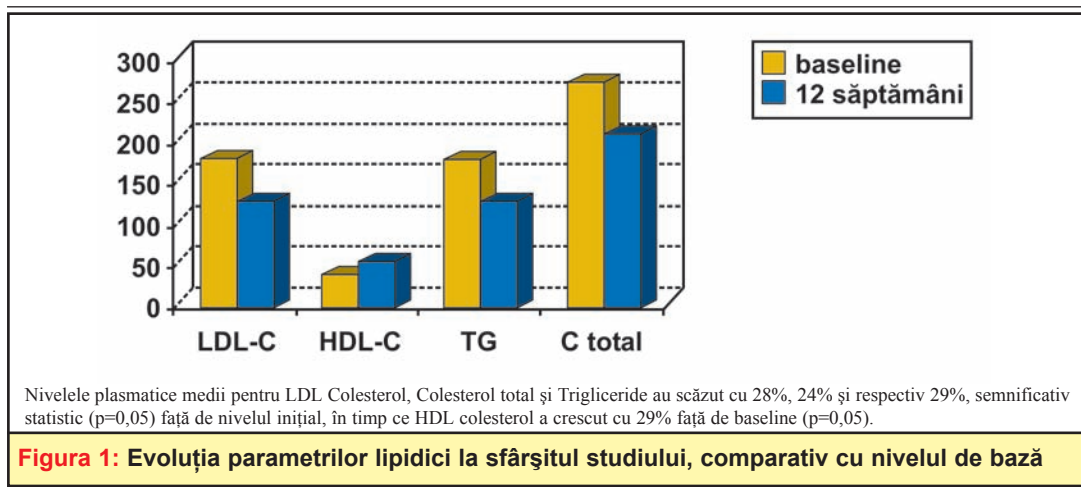
În ceea ce privește siguranța tratamentului, se poate spune că fluvastatin s-a dovedit sigur și bine tolerat de aproximativ toți pacienții analizați.

Hepatotoxicitatea și creșterile creatinkinazei au fost frecvent citate ca evenimente adverse ale statinelor. Creșteri ale creatinkinazei de 5-10 ori peste limita superioară a normalului sunt indicatori pentru toxicitatea musculară. Într-un studiu⁸ publicat în 2002, fluvastatin a confirmat o frecvență similară cu placebo în ceea ce privește creșterile creatinkinazei.

Conform rapoartelor înregistrate la FDA, fluvastatina are cea mai scăzută incidență a evenimentelor adverse, fiind singura statina pentru care nu s-a înregistrat nici un deces datorat rhabdomyolizei⁹.

Un studiu multicentric randomizat dublu orb controlat placebo pe pacienți transplantați renal, publicat în 2003, a reconfirmat incidența modificărilor enzimelor hepatice comparabilă cu placebo¹⁰.

Studiul de față reconfirmă buna toleranță a Lescol-ului, fiind înregistrat doar un singur eveniment advers, care nu a determinat întreruperea tratamentului și a dispărut la administrarea post prandială a medicației.

**Figura 1: Evoluția parametrilor lipidici la sfârșitul studiului, comparativ cu nivelul de bază**

Bibliografie

- NCEP- ATP III
- James R. Sowers, Effects of statins on the vasculature: Implications for Aggressive Lipid Management in the Cardiovascular Metabolic Syndrome Am J Cardiol 2003;91 (suppl)14B-22B
- Moriguchi EH, Vieira JL, Itakura H. Differences in the effects of fluvastatin on lipoprotein subclasses distribution is dependent on tryglicerides levels. Atherosclerosis Suppl 2001;140:P372
- Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. Am J Cardiol.1998; 81:66B-69B.
- Langtry HD, Markham A. Fluvastatin: A review of its use in lipid disorders. Drugs 1999; 57: 583-606.
- LyeM et al. Elderly patients with hypercholesterolemia: a double blind study of the efficacy, safety and tolerability of fluvastatin. Coron Artery Dis 1998;9(9):583-90
- Ballantyne et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin Extended Release Delivery System: A Pooled Analysis. Clin Therap 2001;23(2):177-92
- Benghozi R, Bortolini M, Jia Y, Isaachson JL, Troendle AJ, Gonasun L. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. Am J Cardiol 2002;89:231-33.
- Staffa JA et al., Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis N Engl J Med 2002, 346:539-40
- Holdaas H, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet 2003; 361: 2024-31

RELAȚIA DINTRE MALADIA TROMBOEMBOLICĂ VENOASĂ ȘI NEOPLAZIA NOU DEPISTATĂ

Roxana Darabont, Alexandru Corlan¹

REZUMAT

Premise: Frecvența raportată de cancer nou depistat în urma unui episod de maladie tromboembolică venoasă (MTEV) este extrem de variabilă, dar majoritatea studiilor din ultimii ani au demonstrat o asociere statistic semnificativă și clinic relevantă între aceste două tipuri de manifestări patologice. Studiul nostru a fost proiectat cu scopul de a decela incidența neoplaziei diagnosticate cu ocazia spitalizării pentru MTEV și de a identifica indicatorii riscului de malignitate în acest context.

Metodă: Studiul s-a desfășurat în Secția de Cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență din București. Au fost incluși pacienți spitalizați cu suspiciunea clinică de MTEV, având confirmarea paraclinică a trombozei venoase profunde (TVP) prin ultrasonografie vasculară efectuată în sistem duplex.

Rezultate: 136 pacienți au fost confirmați cu TVP: 68 bărbați și 68 femei, cu vârsta medie de 58±17,5 ani. 12 pacienți au fost diagnosticați cu cancer în urma episodului acut de MTEV, rezultând o incidență a bolii maligne de 8,8% (95% IC; 4,6-14,9%) – mult mai mare decât incidența raportată în populația generală a Bucureștiului în intervalul de timp în care s-a desfășurat studiul. Formele etiologice de cancer nou depistat au cuprins 8 cazuri de tumori solide și 3 cazuri de hemopatii maligne. La momentul diagnosticării 6 din cele 9 tumori solide se aflau într-un stadiu depășit terapeutic. Analiza caracteristicilor TVP nu a decelat asocieri statistic semnificative între prezența unei neoplazii oculte și topografia TVP, localizarea bilaterală, recurentă de TVP și aspectul idiopatic al MTEV. Un criteriu combinat – anemie idiopatică și/sau TVP idiopatică – a dovedit o mare sensibilitate (92%) pentru depistarea unei neoplazii necunoscute până la episodul de MTEV, cu o valoare predictivă negativă de 98%.

Concluzii: Rata de depistare a maladiei neoplazice este foarte ridicată după manifestarea unui episod de MTEV față de incidența acestei patologii în populația generală. Observațiile noastre au demonstrat că probabilitatea de decelare a unui caz nou de cancer este crescută dacă se identifică o MTEV de tip idiopatic și/sau o anemie de etiologie aparent neexplicabilă. Peste 50% din cazurile de cancer nou diagnosticate erau într-un stadiu foarte avansat de evoluție, cu posibilități reduse de influențare a prognosticului prin resursele terapeutice actuale.

¹Clinica de Medicină Internă III – Secția de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență București

Adresa de corespondență:

Darabont Roxana Oana – medic primar medicină internă, șef de lucrări Clinica de Medicină Internă III – Secția de Cardiologie, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169, Sector 5, 050098 București
Fax: 411.30.40; e-mail: darabont@pcnet.ro

INTRODUCERE

Relația dintre tromboza venoasă profundă (TVP) și diagnosticul subsecvent de maladie neoplazică a fost remarcată cu aproximativ un secol în urmă. Această observație îi aparține lui Armand Trousseau și a fost publicată în anul 1865¹. În mod nefast, viața l-a pus în ipostaza propriei ipoteze științifice – în 1886 a dezvoltat el însuși un episod de TVP, aparent neexplicabil, urmat de decelarea unui carcinom gastric un an mai târziu². De atunci s-au efectuat multiple studii care au investigat relația dintre TVP și malignitate. Frecvența raportată de cancer nou depistat în urma manifestării unei maladii tromboembolice venoase (MTEV) a fost extrem de variabilă, dar majoritatea studiilor au demonstrat o asociere statistic semnificativă și clinic relevantă între tromboembolismul venos, mai ales în cazul celui idiopatic, și rata crescută de depistare a unei neoplazii. Datele acestea au reprezentat premisa unor dezbateri ample referitoare la oportunitatea unui screening de cancer ocult la pacienții cu MTEV, la gradul de extindere a procedurilor diagnostice în acest scop și la beneficiile prognostice ale unui astfel de demers.

Studiul nostru a fost proiectat cu scopul de a decela incidența neoplaziei diagnosticate cu ocazia spitalizării pentru MTEV și de a identifica indicatorii riscului de malignitate în acest context.

METODĂ

Studiul s-a desfășurat în Secția de Cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență din București. În studiu au fost incluși pacienți spitalizați cu suspiciunea clinică de MTEV (TVP și/sau tromboembolism pulmonar), având confirmarea paraclinică a TVP prin

ultrasonografie vasculară, efectuată în sistem duplex. Investigația ecografică s-a efectuat cu un aparat HP Agilent Sonos 2000, cu sondă baretă de 7,5 MHz pentru vasele periferice și cu sondă de 3,5 MHz pentru vasele intraabdominale. Criteriul cel mai important de TVP a fost ultrasonografia cu compresie, care are o valoare diagnostică dovedită, cu o sensibilitate și o specificitate care depășesc nivelul de 90% în majoritatea studiilor și se apropie de 100% în unele serii, pentru trombozele venoase cu localizare proximală³⁻⁸ (Figura 1).

Au fost consemnate sistematic datele de anamneză și examen clinic obiectiv, precum și rezultatele investigațiilor curente de laborator (hemoleucogramă, viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogenemie, glicemie, creatininemie, concentrația plasmatică a transaminazelor –TGO și TGP, ionogramă) și ale examenului radiologic de torace. S-au înregistrat factorii de risc de maladie tromboembolică venoasă conform Ghidului de diagnostic și tratament în embolia pulmonară acută al Societății Europene de Cardiologie⁹. TVP idiopatică a fost afirmată în absența acestor factori. Proceduri de diagnostic extensive au fost efectuate în cazul unor anomalii clinice sau al unor rezultate anormale de laborator.

Pacienții au fost înrolați în perioada 1999 – 2003 și au fost împărțiți în trei grupe: pacienți cu TVP fără neoplazie, pacienți cu TVP și neoplazie cunoscută și cei cu TVP la care s-a depistat un neoplasm în cursul spitalizării pentru MTEV sau în proximitatea acesteia (sub o lună).

Interpretarea statistică a datelor calitative s-a efectuat cu testul χ^2 , iar pentru datele cantitative s-a aplicat metoda Kruskal Wallis.

REZULTATE

- 136 de pacienți au fost confirmați cu tromboză venoasă profundă la examenul ultrasonografic: 68 femei și 68 bărbați, cu vârsta medie de $58 \pm 17,5$ ani.

- Tromboza venoasă profundă a avut localizare proximală în 112 cazuri, la nivelul membrelor inferioare. În 38 de cazuri tromboza distală s-a asociat topografiei proximale și numai în 22 de cazuri s-a obiectivat tromboză exclusiv distală. Doi pacienți au avut tromboză venoasă de ax venos profund brahial.

- Din cei 136 de pacienți cu TVP, 18 aveau neoplazie cunoscută, iar 12 au fost diagnosticați cu cancer în urma episodului acut de maladie tromboembolică venoasă. Aceste rezultate conduc la o incidență a bolii maligne de 8,82% (95% IC; 4,6-14,9%) la pacienți spitalizați într-un serviciu cu profil medical cardiovascular, mult mai mare decât în populația Bucureștiului în anul 2003 – 295 la 100 000 de locuitori.

Formele etiologice de cancer nou depistat cuprind 8 cazuri de tumori solide și 3 cazuri de hemopatii

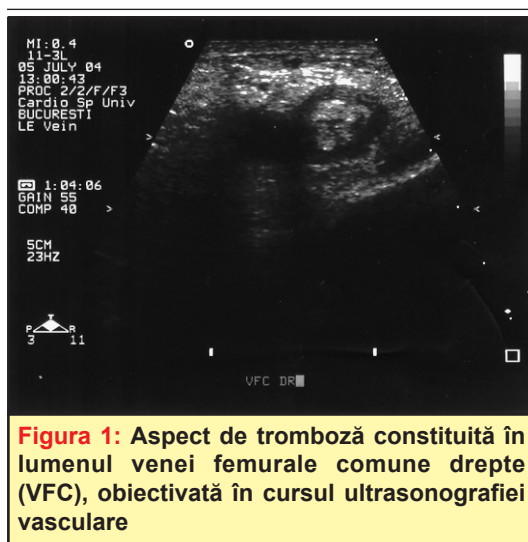


Figura 1: Aspect de tromboză constituită în lumenul venei femurale comune drepte (VFC), obiectivată în cursul ultrasonografiei vasculare

RELAȚIA DINTRE MALADIA TROMBOEMBOLICĂ VENOASĂ ȘI NEOPLAZIA NOU DEPISTATĂ

maligne. În **Tabelul 1** sunt enumerate aceste cazuri și principalele elemente care au condus la diagnosticul de neoplazie. Remarcăm faptul că nu există o formă etiologică predominantă și, la momentul diagnosticării, din cele 9 cazuri de tumori solide, 6 se aflau într-un stadiu atât de avansat încât erau dincolo de beneficiul terapeutic.

- Analiza caracteristicilor TVP nu a decelat asocieri statistice semnificative între prezența unei neoplazii oculte și topografia TVP, localizarea bilaterală sau manifestarea cu recurență a TVP.

Aspectul idiopatic al TVP s-a corelat cu neoplazia în general, dar nu s-a asociat semnificativ statistic cu rata de decelare a cazurilor noi de cancer, în această serie (**Tabelul 2**). La pacienții cu TVP idiopatică incidența neoplaziei a fost de 12,9% (8/62), comparativ cu frecvența de 9% (4/44) la cei cu TVP secundară. Numărul relativ mare de MTEV idiopatic se explică prin profilul secției în care s-a efectuat spitalizarea, diferit de contextul de risc al unor secții chirurgicale sau de terapie intensivă și prin faptul că multe forme de trombofilie sunt adesea subdiagnosticate.

- Studiul a avut drept scop și verificarea relevanței diagnostice a investigațiilor uzuale pentru depistarea unei neoplazii, la pacienți cu MTEV.

Pentru testele curente de inflamație – viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) după prima oră și nivelul de fibrinogen – nu s-au obiectivat corelații semnificative (**Figurile 2, 3**). Nivelul mediu de fibrinogen a fost de 517 ± 158 mg/dL la pacienții cu boală malignă, față de 497 ± 180 mg/dL la cei fără neoplasm, iar cel al VSH a fost de 52 ± 40 mm/1h la pacienții cu cancer comparativ cu 42 ± 29 mm/1h la cei fără semne de neoplazie.

Un criteriu combinat – anemie idiopatică și/sau TVP idiopatică – a fost interpretat statistic, găsindu-se o mare sensibilitate (92%) pentru depistarea unei neoplazii nediate diagnosticate până la episodul de MTEV ($p=0,02$), cu o valoare predictivă negativă de 98% (**Tabelul 3**).

DISCUȚII

- În seria noastră, incidența cazurilor de neoplazie depistată în urma episodului de MTEV a fost de 8,82% (95% IC; 4,6-14,9%). În literatură, această valoare variază în funcție de extinderea procedurilor de screening și de caracterul prospectiv sau retrospectiv al studiului. În studiile fără screening extensiv, incidența de neoplasm nou diagnosticat a fost de 1,5-8,8% în evaluări retrospective¹⁰⁻¹⁴ și de 4,0-8,5% în studii prospective¹⁵⁻¹⁷. În analizele cu screening extensiv incidența a fost relativ mai mare: 9,1-11,5%¹⁸⁻²⁰. O parte din aceste serii de pacienți au fost urmărite peste 12 luni după episodul acut de MTEV. În majoritatea cazurilor boala neoplazică a devenit clinic manifestă în primele 6-12

Tabelul 1: Tipurile de neoplasm nou descoperit și elementele cele mai importante de orientare a diagnosticului

Tumori solide	Bronșice	1	Radiografie toracică
	Gastrice	1	Febră, tromboflebită migratorie, anemie
	Intestinale	2	Anemie
	Veziculă biliară	1	Tumora palpabilă, anemie
	Pancreas	1	Sindrom pleural + anemie + citoliză hepatică
	Renale	1	Anemie
	Prostată	1	Tușeu rectal
Sânge	Metastaze cu punct de plecare necunoscut	1	Anorexie, scădere în greutate și exudat pleural cu celule metastatice
	Limfoame	2	Splenomegalie; sindrom mediastinal
	Leucemii	1	Pancitopenie

Notă: 6 din cele 9 cazuri s-au aflat la momentul depistării în stadiu foarte avansat de evoluție, fără resurse terapeutice de ameliorare a prognosticului

luni¹⁰⁻¹⁹. Asocierea riscului de cancer cu MTEV a fost evidențiată de două studii de referință, ale căror rezultate au fost publicate aproape în același timp, în anul 1998. Unul din aceste studii a fost realizat pe baza datelor referitoare la pacienții înscriși în Registrul Suedez de Spitalizări cu diagnosticul de MTEV, coroborate cu Registrul Național de Cancer din perioada 1965 – 1983²¹. Rezultatele au susținut ipoteza riscului crescut de depistare a unei neoplazii la momentul MTEV sau în primul an de evoluție, riscul menținându-se la o rată persistent ascendentă, însă mult mai redusă, în următorii ani. În studiul similar efectuat în Danemarca, riscul a fost semnificativ doar în primele 6 luni care au succedat episodului acut de tromboză²².

- Deoarece există o rată cert crescută de depistare a cancerului după un episod de MTEV, devin foarte importante criteriile de recunoaștere a maladii neoplazice în acest context. Aceste criterii se împart în două categorii importante: cele care definesc particularitățile TVP și cele care se referă la investigațiile

Tabelul 2: Relația dintre maladia neoplazică (cunoscută sau diagnosticată subsecvent) și caracterul idiopatic sau secundar al maladii tromboembolice venoase

	TVP	TVP idiopatică
Fără neoplazie	68	37
Neoplazie	13	18

Notă: TVP idiopatică se corelează semnificativ cu neoplazia ($p=0,04$)

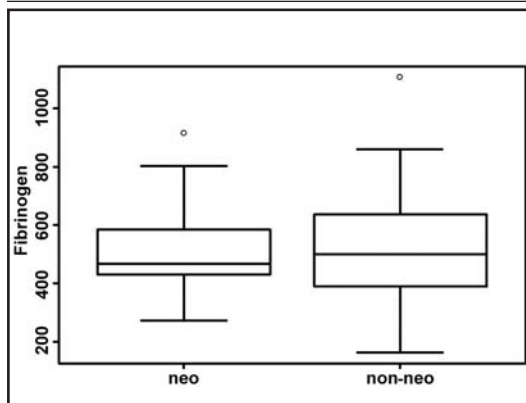


Figura 2: Nivelul plasmatic de fibrinogen la pacienții cu neoplasm comparativ cu grupul de control în contextul maladiei tromboembolice venoase. Nu s-au obiectivat diferențe semnificative statistice

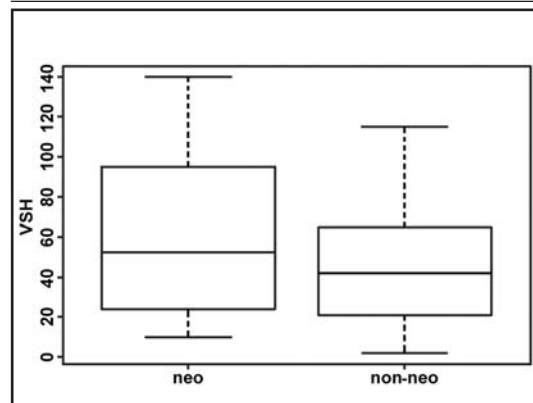


Figura 3: Nivelul mediu al vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) la pacienții cu neoplasm comparativ cu grupul de control în contextul maladiei tromboembolice venoase. Nu s-au obiectivat diferențe semnificative statistice

paraclinice efectuate în scop de screening pentru neoplazie. Vom discuta în continuare rezultatele acestui studiu privind relevanța caracteristicilor clinice ale TVP.

Multe din studiile menționate au obiectivat o frecvență net superioară a depistării cancerului la pacienții cu tromboză venoasă profundă și/sau embolie pulmonară idiopatică față de cazurile de MTEV secundară, cu toate variațiile de definiție a trombozei secundare. Riscul relativ redus din aceste observații a oscilat între 3,9 și 6,9^{15,17-19}. Datele noastre nu au confirmat această ipoteză, în literatură existând un număr restrâns de relatări în care nu s-a identificat un risc crescut de diagnostic subsecvent de cancer la pacienții cu TVP idiopatică versus tromboză secundară²³.

Unele publicații au susținut ipoteza unei asocieri a neoplaziei oculte cu recurența MTEV^{14,15}, în timp ce alte date au infirmat-o^{18,22}. La pacienții incluși în studi-

ul nostru nu s-a evidențiat o relație a cancerului nou diagnosticat cu aspectul recurent al TVP.

Așadar, în studiul prezentat, caracterul idiopatic sau recurent al trombozei venoase profunde nu a crescut probabilitatea de depistare a unei neoplazii.

- Pentru eficientizarea screening-ului de maladie neoplazică am analizat valoarea diagnostică a investigațiilor uzuale efectuate în cursul unei spitalizări. Am observat că testele de inflamație nu pot contribui la demersul diagnostic al unei neoplazii în cazul MTEV, întrucât acestea sunt frecvent modificate de procesul trombotic acut. Studii in vitro au arătat că procesul de coagulare sau trombusul în sine induce răspuns inflamator la nivelul peretelui venos – cu apariție de infiltrat neutrofilic, urmat de extravazare monocitară favorizată de ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară) și de TNF- α (factorul de necroză tumorală)²⁴. Cercetări relativ recente, efectuate de alte echipe, au obiectivat asocierea frecventă a TVP cu un sindrom inflamator sistemic. Spre deosebire de studiul nostru, în care s-au urmărit VSH și fibrinogenemia, în studiul lui Reiter și colab. au fost evaluate numărul de leucocite în sângele periferic și proteina C reactivă²⁵. Concluzia studiului anterior semnalat este convergentă cu a noastră: tromboza venoasă acută și lezarea consecutivă a peretelui vascular induc o reacție inflamatorie sistemică care se reflectă în creșterea VSH și a fibrinogenului plasmatic și/sau în leucocitoză și creșterea concentrației de proteină C reactivă.

Se pune problema dacă este corect să ne rezumăm doar la investigațiile uzuale sau sunt necesare explorări extinse, în scopul de a decela maladia neoplazică. Decizia de screening a patologiei maligne se ia în funcție de frecvența diferitelor tipuri de cancer, de cos-

Tabelul 3: Relația dintre rata de depistare a cancerului și criteriul combinat „TVP idiopatică sau anemie idiopatică“

	TVP	TVP idiopatică
Fără neoplazie	58	63
Neoplazie	1	11
Notă: TVPi = tromboză venoasă profundă idiopatică; Ai = anemie idiopatică; VPP = valoare prognostică pozitivă; VPN = valoare prognostică negativă		
Sensibilitate=0,92	VPP=0,15	p=0,02
Specificitate=0,48	VPN=0,98	

RELAȚIA DINTRE MALADIA TROMBOEMBOLICĂ VENOASĂ ȘI NEOPLAZIA NOU DEPISTATĂ

turile, acuratețea și invazivitatea testelor de screening și, mai ales, de modul în care detectarea acestor cazuri de cancer ameliorează prognosticul pacienților.

În literatură există o serie de studii în care s-au efectuat investigații extensive de screening^{18,19,26}. Prin rezultatele obținute, studiul lui Bastounis¹⁸ susține utilitatea aplicării unui algoritm extins de investigații pe baza căruia au putut fi decelate 21 de noi cazuri de cancer la 84 de pacienți cu TVP inexplicabilă (25% din totalul trombozelor idiopatice).

Majoritatea autorilor susțin însă că explorarea extensivă nu se justifică. Unul din argumentele cele mai solide este reprezentat de faptul că, într-o majoritate de cazuri, neoplazia se dezvăluie la examen clinic și paraclinic de rutină^{17,27-29}. În seria lui Hettiarachi¹⁷, 10 din cele 13 cazuri noi de neoplazie (77%) aveau o anomalie clinică la momentul prezentei cu TVP. Cornuz și colab. au demonstrat că doar menținerea la un nivel scăzut a suspiciunii de neoplazie, la pacienții cu MTEV idiopatică, conduce la o rată importantă de diagnostic de cancer nou (16/136), doar pe baza tabloului clinic și a investigațiilor curente. Din cei 56 de pacienți fără anomalii clinice și paraclinice nici unul nu a fost depistat cu cancer la un an de la episodul tromboembolic venos²⁸. Un studiu mai recent, care a aplicat tehnici extensive de screening comparativ cu cele uzuale, este cel al lui Piccioli și colab.²⁹ Metodele de investigare aprofundată au constatat în: tomografie computerizată de abdomen și de pelvis, teste de sângerare digestivă ocultă, gastroscopie, colonoscopie, examen citologic de spută, mamografie, examen clinic genital și tușeu rectal, măsurare de marker-i tumorali (antigen prostatic specific, antigen carcinoembrionar). 13 din cei 99 de pacienți supuși screening-ului extensiv au fost depistați cu cancer, comparativ cu 0 din 102 pacienți în grupul control. În doi ani de urmărire s-a mai adăugat un caz în grupul intens investigat față de 10 cazuri noi de cancer în grupul control. Pe baza acestor date se desprinde ideea că ar merita să se aplice metodele extensive de screening, dar între aceste grupuri nu s-au înregistrat diferențe semnificative de mortalitate prin cancer (3,9% vs 2%), ajungându-se la concluzia preliminară că diagnosticul de cancer afirmat cu ocazia unui episod de MTEV nu se soldează cu îmbunătățirea prognosticului și a supraviețuirii³⁰. De fapt, imposibilitatea de a ameliora prognosticul descurajează strategia de investigare extensivă a pacienților cu MTEV pentru depistarea maladii neoplazice. În general, diagnosticul precoce al unor forme de cancer (pancreas, creier, prostată) nu conduce la creșterea supraviețuirii. În cancer pentru care screening-ul în populație s-a soldat cu ameliorarea prognosticului (mamar, col uterin, ovar, colon) avantajul acesta s-a estompat în contextul MTEV, întrucât această manifestare însoțește adesea formele avansate de cancer. În studiul bazat pe registrul suedez, 40% din cancerile depistate în primul an de la

episodul acut de MTEV aveau metastaze la momentul diagnosticării²¹. În seria noastră, mai mult de 50% din cazurile nou diagnosticate se aflau în stadii avansate de evoluție. Este mai corect să afirmăm că MTEV este o condiție care poate să conducă la decelarea unui cancer subdiagnosticat decât a unui cancer ocult, deoarece multe dintre acestea sunt forme severe și avansate de neoplazie. Sfrensen și colab. au publicat în anul 2000 observații privind prognosticul infaust al cancerelor asociate cu tromboembolismul venos comparativ cu al cancerelor cu localizare similară și la grupuri de vârstă asemănătoare, în absența MTEV³¹.

Luând în considerare aceste date am orientat observațiile noastre asupra caracteristicilor TVP și investigațiilor curente, apreciind că evaluarea extensivă nu se justifică în prezent printr-un raport cost-beneficiu adecvat. Indicele combinat „TVP idiopatică și anemie idiopatică“, cu o valoare predictivă negativă înaltă, orientează asupra unui grup de pacienți care, neavând nici TVP și nici anemie idiopatică, au o probabilitate extrem de redusă de a fi depistați cu maladii neoplazice după un episod acut de MTEV.

Pacienții cu cancer au o susceptibilitate crescută la complicații tromboembolice, cu atât mai semnificativă cu cât maladia neoplazică este mai avansată³⁰. Această constatare se explică prin elucidarea unor mecanisme de hipercoagulabilitate dobândită în cancer, care contribuie totodată la procesul de creștere tumorală, la neoangiogeneză și la diseminarea metastatică, cum ar fi producția de factor tisular în celulele tumorale sau virajul activității endoteliale înspre promovarea coagulabilității³².

CONCLUZII

Rata de depistare a maladii neoplazice – tumori solide sau hemopatii maligne – este foarte ridicată după manifestarea unui episod de maladii tromboembolică venoasă comparativ cu incidența acestei patologii în populația generală.

Observațiile noastre au demonstrat că probabilitatea de decelare a unui caz nou de cancer este foarte mare dacă se asociază MTEV de tip idiopatic cu o anemie de etiologie aparent neexplicabilă.

Peste 50% din cazurile nou diagnosticate de neoplazie erau deja în stadii foarte avansate de evoluție, cu posibilități reduse de influențare a prognosticului prin terapie, de aceea putem considera că MTEV nu este un prilej de decelare a unei neoplazii oculte, ci a unei neoplazii subdiagnosticate. Până la eficientizarea terapiei în formele avansate ale maladii neoplazice nu se justifică aplicarea unor strategii de screening extensiv în cazul unui episod acut de MTEV, dar se recomandă o vigilență crescută la examenul clinic și respectarea riguroasă a investigațiilor paraclinice uzuale în cursul spitalizării acestui grup de pacienți.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Bibliografie

1. Trousseau A. – Phlegmasia alba dolens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, 2nd ed., Vol. 3, Paris: JB Bailliere, 1865: 659-712
2. Siegelman E.S., Needleman L. – Venous thrombosis and cancer [letter]. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 328: 885
3. Sullivan E.D., Peters B.S., Cranley J.J. – Real time B-mode ultrasound, *J.Vasc. Surg.*, 1984; 1: 465-471
4. Raghavendra B.N., Horii S.C., Hilton S. și colab. – Deep venous thrombosis: Detection by probe compression of veins, *J. Ultrasound Med.*, 1986; 5: 89-95
5. Cronan J.J., Dorfman G.S., Scola F.H. și colab. – Deep vein thrombosis: US assessment using vein compression, *Radiology*, 1987; 162: 191-194
6. Appelman P.T., De Jong T.E., Lampmann L.E.: Deep vein thrombosis of the leg: US findings, *Radiology*, 1987; 163: 743-746
7. Lensing A.W.A., Prandoni P., Brandjes D. și colab. – Detection of deep vein thrombosis by real - time B- mode ultrasonography, *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 341-345
8. Comeroto A.J., Katz M.L., Hasheim M.A. – Venous duplex imaging for the diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Hemostasis*, 1993; 23 (suppl 1): 61-71
9. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism – *European Heart Journal*, 2000; 21: 1301-1336
10. Gore J.M., Appelbaum J.S., Greene H.L. și colab. – Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism, *Ann. Intern. Med.*, 1982; 96:556-60
11. Goldberg R.J., Seneff M., Anderson F.A. și colab. – Occult malignant neoplasm in patients with deep vein thrombosis, *Arch. Intern. Med.*, 1987; 147: 251-3
12. Griffin M.R., Stanson A.S., Brown M.L. și colab. – Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms, *Arch. Intern. Med.*, 1987; 147: 1907-11
13. Nordstrom M., Lindblad B., Anderson H. și colab. – Deep vein thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study, *Brit. Med. J.*, 1994; 308: 891-4
14. Ahmed Z., Mohyuddin Z. – Deep vein thrombosis as a predictor of cancer, *Angiology*, 1996; 47: 261-5
15. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H. și colab. – Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1128-33
16. Monreal M., Salvador R., Soriano V. și colab. – Cancer and deep vein thrombosis, *Arch. Intern. Med.*, 1988; 148: 485
17. Hettiarachchi R.H., Lok J., Prins M.H. și colab. – Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis, *Cancer*, 1998; 83: 180-5
18. Bastounis E.A., Karayiannakis A.J., Makri G.G. și colab. – The incidence of occult cancer in patients with deep vein thrombosis: A prospective study, *J. Intern. Med.*, 1996; 239: 153-6
19. Monreal M., Lafoz E., Casals A. și colab. – Occult cancer in patients with venous thrombosis. A systematic approach, *Malignancy*, 1991, 67: 541-5
20. Ranft J., Heidrick H. – Frequency of malignant diseases in deep vein thrombosis of the lower extremity, *International Angiology*, 1991, 10: 66-8
21. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. și colab. – Venous thromboembolism and cancer, *Lancet*, 1998; 351: 1077-80
22. Sørensen H.T., Mellekjaer L., Steffensen F.H. și colab. – The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 1169-73
23. Rajan R., Levine M., Gent M. și colab. – The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study, *Thromb. Haemost.*, 1998; 80(2): 347-8
24. Wakefield Th.W., Strieter R.M., Wilke C.A. și colab. – Venous Thrombosis – associated inflammation and attenuation with neutralising antibodies to cytokines and adhesion molecules, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1995; 15: 258-268
25. Reiter M., Bucek R.B., Koca N.K. și colab. – Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial (abstract), 17th International Congress on Thrombosis, Bologna, 2002
26. Sanella N.A., O'Connor Jr. D.J. – Idiopathic deep vein thrombosis: The value of routine abdominal and pelvic computed tomographic scanning, *Ann. Vasc. Surg.*, 1991; 5: 218-22
27. Rance A., Emmerich J., Oger E. și colab. – Venous thromboembolic disease and occult cancer: what investigations should be done? Apropos of 204 patients, *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 1997, 90(2): 209-14
28. Cornuz J., Pearson S.D., Creager M.A. și colab. – Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep vein thrombosis, *Ann. Intern. Med.*, 1996; 125: 785-93
29. Piccioli A., Prandoni P. – Idiopathic venous thromboembolism as a manifestation of cancer, *Haemostasis*, 2001; 31(suppl.): 37-39
30. Lee A.Y.Y., Levine M. N. – Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes, *Circulation*, 2003; 107: I-17 - I-21
31. Sørensen H.T., Mellekjoer L., Olsen J.H. și colab. – Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1846-1850
32. Rickles F.R., Falanga A. – Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer, *Thrombosis Research*, 2001; 102: 215-224

TRATAMENTUL ACTUAL MEDICAMENTOS AL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

Ioana Bruckner

Diabetul zaharat a devenit o afecțiune cu caracter endemic în întreaga lume, alarmantă nu doar din cauza prevalenței sale înalte dar și prin complicațiile grevate de mortalitate și costuri înalte ale asistenței medicale. Diagnosticul diabetului zaharat de tip 2 este adesea întâmplător, fie datorită evoluției sale proteiforme sau confundabile, fie caracterului silențios sau oligosimptomatic manifestat frecvent doar prin unele complicații, cel mai adesea cronice, dar și acute (accidente metabolice și/sau vasculare). Stabilirea tardivă a diagnosticului, mai ales în diabetul zaharat de tip 2 (uneori după 5-7 ani de evoluție) și nerecunoașterea la timp a factorilor de risc, fie ei endogeni sau exogeni, ca și tratamentul incorect administrat, toți acești factori întunecă prognosticul pacientului cu diabet zaharat de tip 2.

Scopul acestui articol este de a prezenta metodele terapeutice farmacologice folosite în diabetul zaharat de tip 2 și de a încerca mobilizarea tuturor categoriilor de medici implicați în îngrijirea pacientului diabetic pentru diagnosticarea cât mai precoce și tratarea cât mai corectă a acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: diabet zaharat de tip 2, sulfonilureice, biguanide, insulină

Clinica de Diabet, Boli Metabolice și Nutriție, Spitalul Clinic „N. Malaxa“, București

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Diabetul zaharat, în primul rând cel de tip 2, a devenit astăzi o afecțiune cu caracter endemic, fapt care se accentuează progresiv și devine alarmant.

Diabetul zaharat tip 2 reprezintă o problemă clinică reală prin modul de prezentare, diagnosticul fiind deseori întâmplător:

- fie datorită evoluției sale oligo-simptomatice sau proteiforme sau confundabile (vezi diabetul la vârstnici luat drept adenom de prostată sau demență);
- fie fiind stabilit prin complicații în majoritate cronice, depistate tot întâmplător;

- fie prin complicații acute: accidente metabolice și/sau vasculare.

Dificilă și gravă devine situația în care diabetul zaharat nu este recunoscut nici prin simptomatologie, dar nici prin dovada cea mai evidentă, valoarea glicemiei, uneori ignorată sau minimalizată ca importanță.

Costurile directe, indirecte și mai ales cele intangibile ale afecțiunii creează imense probleme în toate țările: „the burden for patients and the health care system“. Oare este cineva care ne crede?

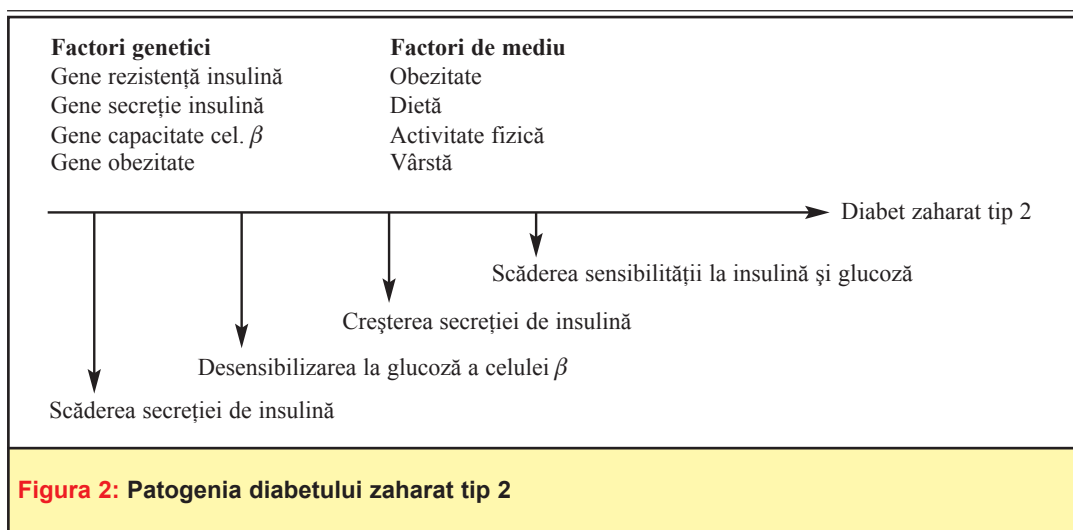
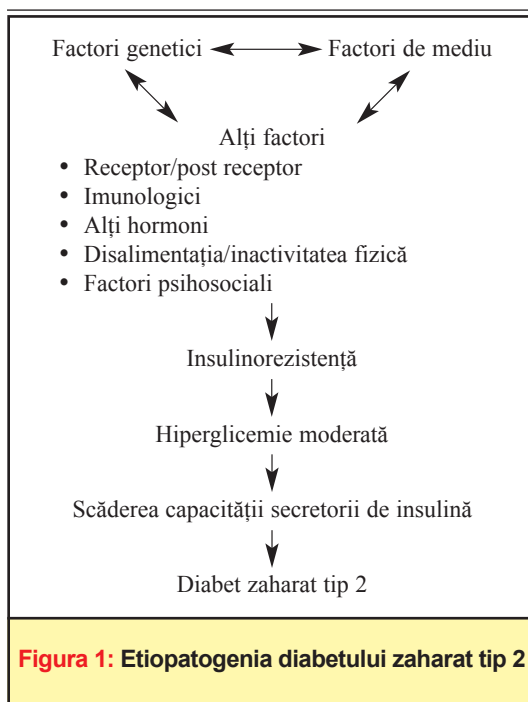
Ceea ce trebuie să reținem este că diagnosticul de diabet zaharat tip 2 este tardiv, după cel puțin după 5 – 7 ani de evoluție după unele statistici, fără a putea da date din țara noastră.

Al doilea aspect legat de diabet la noi în țară este cel al tratamentului: fie exces de tratament fără coordonare, fie medicamente neconcordante cu starea clinică, prin lipsa de informare în mediul medical sau în mass media sau, și mai grav, în unele situații, schimbarea tratamentului prescris de specialist din cauza unor factori administrativi, nemedicali, necorelată cu evoluția sau apariția comorbidităților.

Scopul acestui articol este de a încerca o prezentare a metodelor terapeutice farmacologice folosite în diabetul zaharat tip 2 și de a încerca mobilizarea celor implicați pentru a diagnostica cât mai precoce și a trata cât mai corect această afecțiune!!!

Toate generațiile vom plăti: unii din buget, alții cu suferință, important este să încercăm să evităm consecințele.

În fapt, analizând etiopatogenia diabetului zaharat tip 2, constatăm că există o împletire de factori posibil implicați și afirmăm posibil datorită dovezilor evidente care vor fi prezentate, și prezumtiv implicați, care vor fi numai menționați (**Figura 1**).



TRATAMENTUL ACTUAL MEDICAMENTOS AL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

Corelația sigură și bazată pe evidență este că factorii genetici și de mediu dintre care majoritatea conduc la insulinorezistență sunt și unii și alți implicați și interrelați.

Dintre factorii genetici vom menționa variante ale substratului receptorului de insulină (IRS-1); TNF alfa; PPAR γ , glicogensintetaza, leptina, receptorul de leptină, proteina care leagă acizii grași (FABP -2).

Cel mai simplu de prezentat sunt factorii de mediu care oferă o paletă imensă de comentarii, dar vom începe cu factorii de risc care, ignorați, își dovedesc din ce în ce mai mult rolul. Un aspect mai puțin menționat este că acești factori pot influența prevalența diabetului tip 2 de la concepție la senectute:

- în viața fetală, expunerea la mediu matern cu diabet, aportul inadecvat caloric, genele, programarea;
- la naștere, greutatea fetală care reflectă statusul nutrițional – cu cât mai mic, cu atât mai frecvent diabetul, dieta artificială a sugarului care predispoze de la modificări de dispoziție a țesutului adipos la modificări de secreție a insulinei;
- în copilărie, insulinorezistența și scăderea secreției de insulină;
- în adolescență, scăderea toleranței la glucoză;
- în viața adultă: complicațiile precoce, dislipidemia, markerii inflamatori, microalbuminuria.

Dacă unii din acești factori se suprapun de la o categorie sau alta, NU este vina mea, ci a lipsei de coerență în încercarea onestă de a explica etiopatogenia diabetului tip 2.

Alți factori care pot fi de receptor sau postreceptor, imunologici în marea majoritate fac obiectul căutărilor și cercetărilor actuale.

Cele două mecanisme dovedite sunt insulinorezistența și scăderea capacității secretorii a celulelor β (Figura 2).

Prin toți factorii menționați, diabetul tip 2 reprezintă un „sindrom“ multifactorial, de etiologie încă neprecizată, cu terapie variabilă și parțial cunoscută și evoluție imprezvizibilă.

Dacă diabetul tip 2 aparține adultului și vârstnicului, creșterea prevalenței sale în populația tânără și foarte tânără reprezintă o realitate la care trebuie să ne adaptăm foarte rapid, iar decizia terapeutică trebuie făcută cu discernământ, pe criterii foarte corect evaluate.

Ceea ce trebuie să reținem este că diabetul tip 2 „nou diagnosticat“ poate avea orice complicație cronică și reprezintă vârful unui „iceberg“ în care, din păcate, numărul pacienților nediagnosticsați este cel puțin egal cu cel al celor diagnosticați, tratați sau netratați.

Complexitatea sindromului trebuie să fie însă clarificată de către clinician, pe baza datelor existente în dinamică, pentru a lua decizii terapeutice cât mai adaptate „pacientului“ și bazate pe date demonstrate

Taboul 1: Recomandările ADA 2004 pentru adultul cu diabet

Evaluare clinică privind complicațiile/comorbiditățile	
Evaluare a contextului social, economic și conceptual	
Controlul glicemic	
- HbA1c	<7% (atenție la determinări neverificate)
- glicemia à jeun	90 – 130 mg/dL
- glicemia postprandială	<180 mg/dL
Tensiune arterială	
	<130/80 mm Hg
Lipide serice	
- LDL	<100 mg/dL
- Trigliceride	<150 mg/dL
- HDL	>40 mg/dL
Conceptele esențiale în stabilirea obiectivelor glicemice:	
• Obiectivele trebuie individualizate;	
• Anumite grupuri (copii, gravide, bătrâni) necesită atenție specială;	
• Un control glicemic mai puțin intensiv poate fi indicat la persoanele cu hipoglicemii frecvente sau severe;	
• Obiective glicemice mai stricte (HbA1c normal, <6%) pot reduce mai mult complicațiile, cu creșterea riscului de hipoglicemie;	
• Glicemia postprandială și cea à jeun pot deveni un obiectiv în condițiile neatergerii nivelului dorit al HbA1c.	

până în prezent, indiferent că ne referim la momentul diagnosticului sau la etapele ulterioare de evoluție.

Această analiză va trebui să includă mecanismul predominant la data luării unei atitudini terapeutice sau la momentul schimbării ei: insulinorezistența, scăderea insulinosecreției sau ambele.

Alegerea formei de tratament are însă implicații obiective și subiective importante atât în ceea ce privește practicianul, dar și condiția pacientului:

Factorii care influențează concepția medicului sunt:

- filozofia medicului: importanță dată glicemiilor pre sau post- prandiale, valorilor tensiunii sau contextului;
- neconcordanța între scopurile formulate de pacient și cele ale medicului;
- lipsa unei echipe care să preia o parte din sarcini;
- mirajul unei alte afecțiuni care poate fi declanșatoare a diabetului sau coexistentă.

Factorii care influențează concepția pacientului sunt:

- caracterul de cele mai multe ori „invizibil“ al diabetului și aparenta inutilitate a terapiei;
- necesitatea unor responsabilități cu care nu a fost obișnuit și motivat;
- viața cotidiană, care prin stressul inevitabil poate influența valorile glicemiilor;
- amenințarea complicațiilor cronice sau a tratamentului cu insulină;
- lipsa de abilități în performarea autocontrolului metabolic sau a suportului familial.

Tabelul 1: Prezentare comparativă a secretagogelor

	Sulfonilureice	Nesulfonilureice
Durata de acțiune	intermediară sau lungă	scurtă (aprox. 4 ore)
Administrare	1 – 2 ori pe zi	la mese
Efect asupra glicemiei á jeun	scădere	scădere
Efect asupra glic. postprand.	minor	scădere
Efecte adverse	hipoglicemie	hipoglicemie nocturnă
	creștere ponderală (2 – 4 kg)	creștere ponderală mică
Efect pe HbA1c	scădere ~1,5%	scădere ~0,8%
Cost	relativ mic	relativ mare

Determinarea statusului echilibrului metabolic constă în evaluarea:

- simptomatologiei, rezultate din anamneza privind afecțiunea și contextul clinic;
- greutateii actuale, față de cea ideală și cea anterioară;
- examenului fizic cu date despre posibilele complicații și/sau comorbidități;
- datelor de laborator privind starea metabolismelor: protidic, glucidic, lipidic, hidroelectrolitic și vitaminic.

Strategia terapeutică trebuie:

- să cuprindă datele privind controlul metabolic;
- să decidă inițierea programului terapeutic îndată ce diabetul a fost diagnosticat;
- să stabilească scopurile tratamentului, de comun acord între membrii echipei;
- să amelioreze simptomatologia;
- să vizeze ameliorarea tuturor metabolismelor;
- să monitorizeze obligatoriu echilibrul glicemic: glicemia (inclusiv automonitorizare acesteia) și HbA1c;
- să cuprindă ca elemente esențiale cele de schimbare a stilului de viață.

Tabelul 2: Interrelații medicamentoase ale secretagogelor

Cresc acțiunea hipoglicemiantă	Scad controlul metabolic
Aspirină, fibrați, trimetoprim	Barbiturice, rifampicină, betablocante
Atenolol, H2-blocanți, anticoagulante	Inhibitori ai insulinei (secreție sau acțiune): tiazide, diuretice de ansă, corticosteroizi, estrogeni, fenitoină
Probenecid, alopurinol	
Antagoniști ai hormonilor de contracție (betablocante, simpatolitice)	

Prezentăm în **Tabelul 1** recomandările ADA din 2004 privind atitudinea față de adultul cu diabet zaharat.

Introducerea tratamentului, fie ca monoterapie, fie în combinație, se va face în trepte, prin evaluarea sistematică, periodică.

Strategia condusă cu succes este rodul unei analize atente a mecanismelor implicate, a posibilităților terapeutice și a educației terapeutice, care ia în calcul cele menționate în vederea obținerii complianței și a „stării de bine“.

Educația terapeutică este un element esențial, care stă la baza fiecărei etape terapeutice. Este un proces continuu și adaptat și are menirea de informa pacientul și de a-i dezvolta interesul pentru nou în medicină, în viața cotidiană, în acțiune, în decizie. Educația terapeutică structurată trebuie să includă noțiuni teoretice privind mecanismele implicate în boală, posibilitățile evolutive și modalitățile de acțiune practică (dieta, cum să nu uiți medicația, cum să te injectezi, ritmul meselor în funcție de activitate, îngrijirea cotidiană – spălătul membrelor inferioare – și multe altele...).

Dacă munca echipei pacient, medic, asistentă educatoare, dieteticiană, psiholog, este dificilă pentru fiecare, și satisfacțiile sunt pe măsură.

Rolul esențial al controlului glicemic este dovedit de „memoria glicemiilor“ atât în studii care au pacienți cu DZ tip 1 (DDCT) cât și tip 2 (UKPDS). Crucial este însă sudiul EDIC, care a demonstrat evoluția mai puțin favorabilă a pacienților din grupul tratat convențional din studiu DCCT în ceea ce privește complicațiile microangiopatice pe baza diferențelor în valorile HbA1c. Aceleași rezultate sunt comunicate de UKPDS.

Tratamentul diabetului zaharat tip 2 constă în intervenții cu scopul de a preveni afecțiunea, sau odată apărută, să o trateze. Chiar dacă multe cercetări de prevenție, dintre care DPP, Stop-NIDDM, nu răspund la întrebările justificate ale clinicienilor, ele reprezintă tot atâtea dovezi că diabetul, afecțiune cronică degenerativă, dacă nu poate fi evitat, intervenția esențială este de reversibilitate sau ameliorare a mecanismelor fiziopatologice ale intoleranței la glucoză, care pot întârzia apariția bolii și a complicațiilor/comorbidităților. Prevenția a fost și este studiată prin intervenții nefarmacologice, medicație orală sau insulină.

Indiferent de motivațiile clinicianului și/sau pacientului, câteva aspecte sunt de menționat și anume:

- că echilibrarea metabolică asociată cu cea a tensiunii arteriale scad semnificativ incidența complicațiilor micro/macroangiopatice;
- că este necesară formarea unei echipe complete de îngrijire care să acorde suportul logistic ancorat în realitatea pacientului cu diabet, care asociază sau nu comorbidități și/ sau complicații cronice.

TRATAMENTUL ACTUAL MEDICAMENTOS AL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

Intervenția în diabetul tip 2 diagnosticat cuprinde:

A. modalități nefarmacologice:

- modificarea dietei prin modificarea aportului caloric și a repartiției principiilor alimentare;
- exercițiu fizic;
- schimbarea stilului de viață, care le include pe primele două și adaugă elemente individuale ale pacientului – obezitate, stress, tradiții alimentare;

B. modalități farmacologice (notate cu * cele mai folosite modalități în practică):

- modificarea absorbției hidraților de carbon:
 - GUM-GUAR
 - inhibitori de alfa-glucosidază*
 - dimetilbiguanide*
- secretagoge de insulină:
 - sulfonilureice și meglitinide*
 - derivați de fenilalanină
 - antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici (în studiu)
 - hormoni gastrointestinali (în studiu)
- medicamente care scad producția hepatică de glucoză:
 - insulina și analogi ai insulinei*
 - inhibitori ai lipolizei – Acipimox*;
 - biguanide, dimetilbiguanide*
 - inhibitori ai oxidării lipidelor;
 - inhibitori ai acțiunii glucagonului;
 - inhibitori ai enzimelor implicate în gluconeogeneză
- medicamente care cresc acțiunea insulinei:
 - secretagoge: sulfonilureice, meglitinide*
 - metformin*
 - tiazolidindione*
 - insulină*

Indiferent de clasa de substanțe administrate în monoterapie sau combinație, ele își pierd eficiența după 6–8 ani de administrare (UKPDS). Datele fiziopatologice și concluziile marilor trialuri sper că ne vor face pe fiecare să ne schimbăm atitudinea terapeutică.

SECRETAGOGEELE: MEDICAȚIA SULFONILUREICĂ, MEGLITIDINELE ȘI DERIVAȚII DE FENILALANINĂ

Mecanismul de acțiune al secretagogelor este de a stimula secreția de insulină direct prin acțiune asupra receptorului specific pentru sulfoniluree de pe suprafața membranei beta celulare, deci ele sunt dependente de funcția celulei beta. Această acțiune se realizează prin reglarea canalelor de potasiu, cu acumulare de calciu intracelular și eliberare de insulină. Important de reținut este că semnalizarea postreceptor are loc indiferent de concentrația glucozei, ceea ce poate conduce mai frecvent la hipoglicemie. Cele trei categorii de substanțe – (sulfonilureice, meglitinide și

Tabelul 3: Principalele sulfonilureice folosite

Sulfonilureic	Nume comercial	Doza/tb	Doze zilnice
Gen 1.	- Tolbutamid	500 mg	3
	- Clorpropamid	250 mg	1
Gen 2.	- Glibenclamid	5 mg	1 - 2
	- Maninil	1,75 sau 3,5 mg	1 - 2
	- Diaprel	80 mg	
	- Diaprel MR	30 mg	
	- Glurenorm	30 mg	
	- Minidiab	5 mg	1 - 2
Gen 3.	- Glucotrol XL	5 mg	
	- Amaryl	1, 2, 3 mg	1

derivații de fenilalanină) se deosebesc atât prin structura chimică cât și prin farmacodinamie. Acțiunea este mult mai rapidă și de scurtă durată la meglitinide, ceea ce conferă indicația de administrare cu puțin timp înainte de mese.

Acțiunea extrapancreatică, extrem de discutată (în condițiile în care sulfonilureicele NU au acțiune hipoglicemiantă la persoanele sau animalele pancreatctomizate) este secundară: la nivelul ficatului, țesutului periferic și muscular. Ea este considerată la nivel postreceptor, care scade degradarea insulinei hepatice și prin creșterea numărului de receptori și a afinității lor pentru insulină.

Prezentăm o comparație practică între secretagoge, pentru a avea o imagine clară atât asupra modului de acțiune cât și asupra eventualelor efecte secundare (**Tabelul 1**).

Mecanismele intrinseci parțial cunoscute nu reprezintă obiectul prezentării de față, dar considerăm necesară cunoașterea interacțiunilor între această clasă și diverse alte medicamente (**Tabelul 2**).

Cauza scăderii efectului hipoglicemiant – „ineficiența secundară” – este datorată declinului progresiv al funcției celulelor beta pancreatice, creșterii rezistenței periferice, la care se poate adăuga lipsa de complianță a pacientului prin: inactivitate, stress, creșterea în greutate prin aport caloric crescut, afecțiuni concomitente, dar și doza inadecvată și/sau asociere cu medicație hiperglicemiantă. Cauzele ineficienței secundare trebuie să fie analizate de fiecare dintre noi, corelate cu starea pacientului și terapia corespunzătoare.

Termenul de „ineficiență primară” descrie situația în care medicația sulfonilureică nu echilibrează metabolic pacientul de la introducere, ceea ce poate sugera fie existența unui diabet tip 1, fie diabet tip 2 în care predomină defectul de secreție insulinică pancreatică.

În **Tabelul 3** sunt prezentate principalele sulfonilureice folosite.

Indicațiile tratamentului cu sulfonilureice cuprind următoarele situații:

- debut al diabetului la vârste în general peste 30 ani!

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- diabetici cu greutate normală sau moderat supraponderali;
- diagnosticul de „hiperglicemie“ are o durată <5 ani;
- glicemia „à jeun“ <200 mg%
- pacienți complianți pentru dietă și programul de exercițiu fizic și care acceptă continuarea acestor forme de tratament;
- pacienți care NU prezintă deficit absolut de insulină (corpi cetonici).

Sulfonilureicele pot fi folosite atât ca monoterapie cât și în terapie combinată cu biguanide, inhibitori de alfa glucozidază, tiazolidindione și insulină.

Contraindicațiile terapiei cu sulfonilureice sunt:

- pacienți cu afectare hepatică (se metabolizează în ficat);
- pacienți cu afectare renală – clorpropamid (eliminare renală);
- persoane cu risc cardiovascular;
- pierderea controlului glicemic sub tratament;
- sarcina și alăptatul;
- alergia la medicament;
- cetoacidoza.

Secretagoge nesulfonilureice, meglitinide și nou introdusul naloglutinid se administrează numai înaintea meselor, cu 15–30 minute, concentrația maximă fiind atinsă la o oră după administrare. Sunt indicate persoanelor care nu se echilibrează metabolic cu dietă și exercițiu fizic, dar au HbA1c sub 8%. Tratamentul se începe cu 0,5 mg înainte de mese, doza zilnică putând fi titrată până la 16 mg.

BIGUANIDELE

Biguanidele sunt medicamente cu efect antihyperglicemiant!

Cele mai folosite substanțe sunt:

- dimetilbiguanide: Metformin (meguan 500 mg, metformin sau siofor 500/850 mg, metfogamma 500 mg);
- butilbiguanide: Silubin 100 mg, Diabiten.

Cele mai indicate sunt dimetilbiguanidele!!!

Biguanidele au următoarele acțiuni:

- scad rezistența periferică la insulină, ameliorând metabolismele glucidic, lipidic și protidic;
- nu conduc la hipoglicemie, neinfluențând secreția de insulină (în monoterapie);
- nu conduc la creșterea în greutate;
- ameliorează factorii de risc cardiovascular (eficiență dovedită);
- cresc utilizarea glucozei la nivelul celulei intestinale (acidoza lactică?);
- scad lipoliza periferică și deci eliberarea și oxidarea de acizi grași liberi.

Dacă analizăm efectele metforminului, fie în tratamentul, fie în prevenția diabetului tip 2 (DPP) putem

afirma că efectele lui sunt scăderea rezistenței la insulină, modularea secreției de insulină, scăderea obezității abdominale, scăderea activității procoagulante, ameliorarea profilului lipidic. Se ridică astfel întrebarea dacă influențează hipertensiunea și ateroscleroza.

În concluzie, biguanidele în monoterapie NU conduc la hipoglicemie și NU stimulează secreția de insulină.

Biguanidele au efect antihyperglicemiant care necesită prezența unui nivel al insulinemiei plasmatice.

Indicațiile tratamentului cu biguanide sunt:

- în monoterapie în diabetul tip 2 cu obezitate sau la supraponderali.
- în asociație pot fi administrate împreună cu sulfonilureice, repaglinidă, acarboză, tiazolidindione sau insulină.

Contraindicațiile tratamentului cu biguanide sunt:

- insuficiență renală – creatinină >1,4 mg%;
- stări hipoxice cum ar fi insuficiența cardiacă, infarctul miocardic sau septicemiile;
- acidoza metabolică;
- insuficiența respiratorie;
- vârsta peste 70 ani;
- hepatopatiile cronice;
- sarcina și lactația;
- diabetul tip 1;
- consumul regulat/excesiv de alcool;
- deficitul de vitamina B 12 – anemie megaloblastică.

În mod special atragem atenția că biguanidele NU se administrează în condițiile unei investigații care necesită folosirea de substanță de contrast iodată!!!

Hipoglicemia apare numai în condițiile asocierii cu secretagoge.

Titarea se face astfel:

- indiferent de concentrație pe tabletă (500 sau 850 mg), tratamentul se începe cu una sau maxim 2 tb. administrate dimineața și seara după mese;
- titrarea se face cu 1 tabletă pe săptămână până la doza maximă de 2500 mg/zi.

Efectele secundare sunt:

- acidoza lactică, accident metabolic acut și deosebit de sever;
- reacții gastrointestinale: anorexie, balonare, flatulență, vărsături, greață, diaree, gust metalic, care pot fi tranzitorii;
- reacții cutanate foarte rare: rash sau dermatită.

Dacă această prezentare este în spiritul noului, trebuie amintite preparatele asociate cum ar fi:

- Glucovance – combinație între un sulfonilureic și metformin, care și-a dovedit eficacitatea (intrat pe piața SUA din anul 2000) și care poate fi administrat singur sau asociat cu tiazolidindione;

TRATAMENTUL ACTUAL MEDICAMENTOS AL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

- Avandmet (2002) – combinație între metformin și o tiazolidindionă (rosiglitazonă);
- Glibomet – combinație între glibenclamid și metformin, existentă și la noi în țară.

Apariția combinațiilor ridică problema trecerii la doze diferite, poate mecanisme diferite și efecte secundare încă neelucidate.

INHIBITORII DE ALFA GLUCOZIDAZĂ

Inhibitorii de alfa glucozidază reprezintă o medicație care vizează scăderea glicemiilor post prandiale și implicit a hiperinsulinismului. Dintre medicamentele acestei clase sunt folosite Acarboza și Miglitol, apărând de curând și un al treilea – Vogliboza.

Mecanismul de acțiune este de întârziere în digestia și absorbția hidraților de carbon, prin inhibarea enzimei alfa glucozidază la nivelul intestinului subțire. Aceasta reduce „vârful” postprandial al glicemiei.

Caracteristicile acțiunii lor sunt reprezentate de faptul că nu pot fi hidrolizate în tubul digestiv și se absorb în circulație 1 – 2 % din doză. Ar putea influența astfel hormonii gastrointestinali ca peptidul inhibitor gastric (GI) sau glucagon-like peptidul.

Durata de acțiune este de 4 – 6 ore.

Inhibitorii de alfa glucozidază sunt indicați la pacienții cu glicemie á jeun normală și postprandială crescută și la pacienții cu diabet tip 2 cu glicemia sub 180 mg/dl în afara controlului prin dietă și exercițiu fizic. De asemeni, pot fi administrați la persoanele cu contraindicații la alte medicamente hipo- sau antihiperglicemice. Pot fi asociate insulinoterapie.

Nu este necesară ajustarea dozei la cei cu afectare hepatică și nici la pacienții vârstnici.

Sunt contraindicați în: cetoacidoză, afecțiuni gastrointestinale inflamatorii, ulcerații de colon, obstrucții intestinale sau în caz de hipersensibilitate.

Ca precauții menționăm potențarea hipoglicemiei atunci când sunt asociate cu sulfonilureicele sau cu insulina. Necesită monitorizarea funcției renale și a glicemiei.

Efectele secundare sunt gastrointestinale: flatulență, distensie abdominală, dureri abdominale, diaree. Această simptomatologie poate avea un caracter tranzitor. Se citează și creșterea transaminazelor.

TIAZOLIDINDIONELE

Clasă relativ nouă de substanțe, care spre deosebire de sulfonilureice au efect hipoglicemiant prin creșterea sensibilității la insulină. Două preparate din această clasă sunt acum în folosință: rosiglitazona (Avandia – la noi numai tablete de 4 mg până în prezent) și pioglitazona (Actos sub formă de tablete care conțin 15, 30 sau 45 mg).

Tabelul 4: Efectele metabolice ale tiazolidindionelor

Efecte asupra glicemiei

- creșterea captării și utilizării glucozei
- scăderea glicemiei în diabetul tip 2 însoțit de insulinorezistență

Efecte neglicemice

- metabolismul lipidic
 - transformarea particulelor LDL mici și dense în particule mari
 - scăderea trigliceridelor plasmatiche;
 - creșterea HDL colesterolului;
 - scăderea acizilor grași liberi;
 - creșterea adipogenezei.
- vascular
 - ameliorarea disfuncției endoteliale;
 - scăderea rezistenței vasculare periferice (deci a tensiunii arteriale);
 - reducerea stării procoagulante prin scăderea fibrinogenului și PAI-1;
 - scăderea sindromului inflamator prin scăderea CRP;
 - scăderea microalbuminuriei.
- celula beta-pancreatică
 - scăderea ratei de pierdere a funcției celulei beta.

Mecanismul apreciat în prezent prin care acționează aceste substanțe este legarea de receptorii nucleari „peroxizom proliferator activated receptor γ ” (PPAR γ), receptori implicați în modularea metabolismului lipidelor, a diferențierii celulelor adipoase și a acțiunii insulinei. Prin aceștia se realizează o scădere a rezistenței la insulină și deci o scădere a valorilor glicemice și totodată o scădere a nivelului lipidelor sanguine. Mecanismele complexe ale diferitelor acțiuni nu sunt încă pe deplin cunoscute. Ceea ce ar putea explica însă varietatea de acțiuni ale acestei clase este capacitatea de reactivitate încrucișată cu alte isoforme ale familiei PPAR, α și δ . Ceea ce este demonstrat este că tiazolidindionele stimulează exprimarea genelor responsabile de producția de transportori ai glucozei GLUT 1 și GLUT 4. Stimularea PPAR γ a fost demonstrat de asemenea că reduce TNF alfa și expresia glucokinazei hepatice. În același timp, este evidențiat faptul că tiazolidindionele scad numărul de adipocite mari, crescându-l pe cel al celulelor adipoase mici. Aceasta conduce la o modificare a conținutului de lipide al organismului, prin scăderea acizilor grași liberi, a trigliceridelor și deci creșterea sensibilității periferice la acțiunea insulinei.

Efectele metabolice ale tiazolidindionelor sunt prezentate rezumativ în **Tabelul 4**.

Tiazolidindionele (rosiglitazona și pioglitazona) pot fi administrate ca monoterapie sau ca tratament combinat cu biguanide (de ex. Avandamet – rosiglitazona 1, 2, 3, 4 mg plus metformin 500 sau 1000 mg), sulfonilureice sau insulină.

Ca precauții în administrare menționăm:

- pot să determine creșteri în greutate, prin creșterea țesutului adipos și retenție de apă, cu

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- consecințele acesteia: edeme, scăderea hematocritului;
- pot să determine hipoglicemie, în asocieră cu sulfonilureicele sau insulina;
 - pot induce reluarea ovulației, ceea ce necesită utilizarea de metode anticoncepționale la pacientele la limită de vârstă sau cu ciclul întârziat datorită dezechilibrului metabolic;
 - dată fiind retenția de apă, trebuie avut grijă la asocierea cu medicația care produce edeme (ex. blocații de calciu).

Principalele contraindicații sunt:

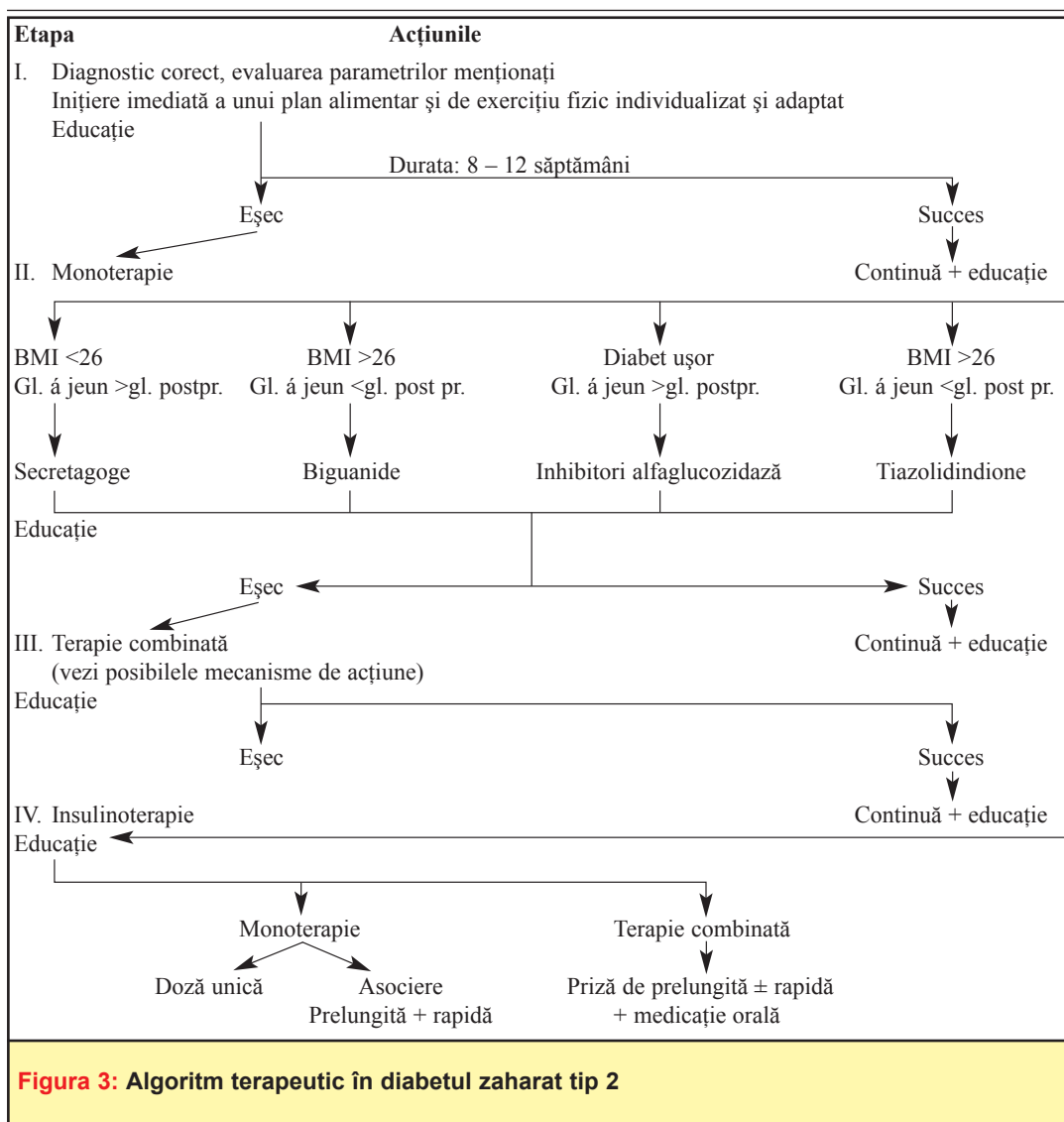
- diabetul zaharat tip 1;
- disfuncții hepatice;
- hipersensibilitatea la tiazolidindione;
- alcoolism;
- insuficiența cardiacă clase III și IV NYHA.

Ca efecte secundare nedorite pot să apară:

- creștere în greutate;
- anemie;
- modificări ale funcției hepatice: tranzitorii sau persistente – ceea ce impune monitorizarea valorilor transaminazelor;
- scăderea hemoglobinei, hematocritului și leucocitelor și edeme.

TRATAMENTUL CU INSULINĂ ÎN DIABETUL TIP 2

Dacă tratamentul insulenic este soluția esențială și obligatorie pentru supraviețuire în diabetul tip 1, în diabetul tip 2 este esențială, dar aparent nu obligatorie.



TRATAMENTUL ACTUAL MEDICAMENTOS AL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

Premisele tratamentului cu insulină în diabetul tip 2 apar însă din mecanismele prezentate:

- diminuarea sau abolirea fazei 1 de secreție a insulinei;
- scăderea efectului periferic al insulinei;
- scăderea treptată a capacității secretorii a celulei beta-pancreatice.

Toate aceste elemente evoluează dinamic și trebuie urmărite în timp.

Insulinorezistența, gluco- și lipotoxicitatea, toate conduc spre hiperglicemie cu consecințele acute și cronice atât de costisitoare și invalidante.

Insulinoterapia în formele „ușoare“, cu glicemia á jeun sub 126 mg/dL este în stadiu experimental și/sau se adresează unui grup restrâns de pacienți extrem de motivați și care nu răspund la dietă, exercițiu fizic și medicație orală.

În formele moderate, cu glicemie á jeun între 126 și 200 mg/dl, se poate folosi o priză de insulină cu acțiune lungă sau prelungită, în rata bazală de 0,3–0,4 u.i./kgcorp.

În formele severe, priza unică nu este eficientă și deci trebuie adăugate prize de insulină cu acțiune rapidă la mese. Necesarul de insulină este de 0,5–1,2 u.i./kgcorp/zi, ajungând până la peste 1,5 u.i.

Algoritmul titrării dozei de insulină depinde de preparatul/ele folosite, farmacocinetica acestora, cu variabilitate inter- și intra-individuală, ca și de țintele stabilite de echipa de îngrijire.

Trebuie subliniat că insulinoterapia în tipul 2 poate fi tranzitorie în forma severă, pentru obținerea echilibrării metabolice, depășirea glucotoxicității sau reechilibrare în formele decompensate.

Insulinoterapia poate fi folosită în tipul 2 ca monoterapie sau ca terapie combinată cu medicația orală prezentată.

Efectele secundare, nedorite, ale insulinoterapiei sunt hipoglicemia, creșterea în greutate, alergiile la preparate și lipodistrofia.

ALGORITM DE TRATAMENT MEDICAMENTOS ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

Algoritmul tratamentului trebuie acceptat de toți membrii echipei de îngrijire a bolnavului cu diabet. Ca puncte de orientare considerăm necesare următoarele:

- tratament individualizat pe baza cunoștințelor, posibilităților și abilităților pacientului;

- tratament adaptat vârstei, programului de activitate, capacității de efort fizic și, nu în ultimul rând, condițiilor sociale, economice, culturale sau de personalitate;
- tratament adaptat complicațiilor și comorbidităților;
- tratament evaluat periodic pe baza datelor clinice, ale echilibrului metabolic glucidic și lipidic și a eventualelor complicații oculare, renale, cardiovasculare și periferice și/sau a comorbidităților;
- în evaluare un rol important îl au vârsta și durata aproximativă a diabetului;
- un rol decisiv în atitudinea terapeutică îl au raportul între BMI ideal și cel actual (evaluarea gradului de obezitate) și valorile glicemiei á jeun și postprandială.

Esențial este ca abordarea terapeutică să vizeze toate verigile: metabolismul glucidic, lipidic, tensiunea arterială, anticoagularea, în vederea obținerii țințelor terapeutice (ADA 2004).

Deci, în tratamentul diabetului zaharat tip 2 își au loc alături de medicația specifică – hipo- sau antihiperglicemică – în mod obligatoriu medicația hipotensoare, hipolipemiantă (statine, fibrați sau ambele) și antiagregantele.

Propunem un astfel de algoritm în **Figura 3**

ÎN LOC DE CONCLUZII

- Diagnosticul diabetului zaharat tip 2 trebuie stabilit cât mai precoce, pentru a evita complicațiile cronice și/sau, de ce nu, comorbiditățile.
- Intervenția terapeutică trebuie să fie promptă și cu adresabilitate evaluată.
- Educația terapeutică, spiritul de echipă și monitorizarea sunt esențiale în obținerea unei bune calități a vieții.
- Evaluarea fiecărei etape necesită motivație în cadrul educației terapeutice.
- Motivarea și informarea pacientului, indiferent de etapă, sunt esențiale și necesită eforturi susținute.
- „Dacă nu acționăm acum, mai târziu vom pierde“, referindu-mă la toți membrii echipei de îngrijire, la sistemul de sănătate și la societate.

Bibliografie

1. A.D.A. – Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*, 27, 1, Suppl.1, 2004
2. Chaisson J., R.Josse, R.Gomis, M.Hanefeld, A.Karasik, M.Laasko – Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIIDM randomised trial. *Lancet*, 359, 2072-2077, 2002.
3. DeFronzo R.A., A.M.Goodman – Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Multicenter Metformin Study Group. *N.Engl.J.Med.* 333, 541-549, 1995
4. Diabetes Prevention Program Research Group – Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N.Engl. J. Med*, 346, 393-403, 2002
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group – The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 329, 977-986, 1993

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group – Effect of intensive therapy on microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 287, 2563-2567, 2002
7. Haffner S.M. – Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? *Circulation*, 103, 346-347, 2001
8. Lebovitz H.E. – Oral antidiabetic agents. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Kahn C.R., Weir G.C. Eds Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins. 2004
9. Lebovitz H.E. – Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Reviews*, 6, 132-145, 1998
10. Lebovitz H.E., J.F.Dole, R.Patwardhan, E.B.Rappaport, M.I.Freed – Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 86, 280-288, 2001
11. Lorenzi G. EDIC. – Post-study access to health care has influenced glycemic control in the DCCT cohort: EDIC follow-up study. *Diabetes*, 45, 7A, 1996
12. Mudaliar S., A.R.Chang, R.R.Henry – Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Practice*, 9, 406-416, 2003
13. Pan X.R., G.W.Li, Y.H.Hu, J.X.Wang, W.Y.Yang, Z.X.An si colab. – Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20, 1940-1945, 1997
14. Raskin P., M.Rendell, M.C.Riddle, J.F.Dole, M.I.Freed, J.Rosenstock – A randomised trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type diabetes. *Diabetes Care*, 24, 1226-1232, 2001.
15. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352, 854-865, 1998.
16. UK Prospective Diabetes Study 33 – Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 352, 837-853, 1998

TUMORILE NEUROENDOCRINE. ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

Dan Stănescu¹, Mirela Ciocîrlan², Mircea Diculescu², Mihai Ciocîrlan², Gabriel Becheanu², Adela Mihalcea³, Muger Grasu³

REZUMAT

Tumorile neuroendocrine reprezintă o etiologie rară a neoplaziilor digestive (circa 2%), deși se constată o tendință de creștere a incidenței acestora în ultimul timp, posibil prin creșterea acurateții metodelor de diagnostic biochimic, dar mai ales imagistic.

Prezentăm cazul unui pacient de 46 de ani, cu poliartralgi, flush-uri și dureri abdominale nesistematizate, debutate de circa 2 ani.

În urmă cu 7 ani s-a practicat ileohemicolectomie pentru o formațiune tumorală ileală, diagnosticată ca limfom non-Hodgkin. De 4 ani apar progresiv multiple formațiuni tumorale hepatice. Obiectiv: discretă hepatomegalie, analize biologice uzuale în limite normale. Puncția ecoghidată pune diagnosticul de metastază de tumoră carcinoidă (reexaminarea lamelor din urmă cu 7 ani nu poate exclude acest diagnostic). Dozarea 5-HIAA arată valori de $10 \times$ valoarea normală. Se optează pentru tratamentul metastazelor prin chemoembolizare, dar și alcoolizarea unui nodul voluminos, urmate de chimioterapie sistemică, evoluția pacientului fiind favorabilă.

¹Departamentul de Medicină Nucleară și Ultrasonografie, Spitalul Clinic Fundeni

²Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni

³Clinica de Radiologie și Imagistică Medicală, Spitalul Clinic Fundeni

INTRODUCERE

Lubarsch, în 1888, a fost primul care a descris o tumoră carcinoidă, însă sindromul carcinoid tipic a fost conturat ca atare abia în 1950.

Caracteristica definitorie a acestui tip de tumoră, datorată originii sale din celule enterocromafine cu rol neurosecretor, este abilitatea de a secreta o varietate de peptide și amine bioactive: serotonină, dar și histamină, dopamină, norepinefrină, ACTH, gastrină etc.

Circa 74% din tumorile carcinoidice sunt localizate la nivelul tractului digestiv, 25% sunt tumori bronhopulmonare, restul fiind localizări extrem de rare: ovar, colecist, căi biliare, ficat etc.

La nivelul tubului digestiv le găsim cel mai frecvent în jurul valvei ileocecale (85%), tumorile cu această localizare fiind în principal caracterizate prin însușirea de a secreta serotonină.

Pacienții sunt cel mai frecvent asimptomatici până la apariția metastazelor, moment în care apar semne și simptome specifice, care sugerează diagnosticul (mai ales în tumorile cu punct de plecare ileal și jejunal), așa numitul sindrom carcinoid. Tipic, se caracterizează prin următoarea asociere: flush, diaree, dureri abdominale nespecifice, bronhospasm, reacție cutanată pelagroidă și insuficiență cardiacă dreaptă progresivă; printre manifestările clinice rare sunt citate sindromul cushingoid, anorexia, depresia, artralgiile.

În practica curentă sindromul carcinoid apare foarte rar, fiind în mod evident legat de tipul de substanță secretată de tumoră (tumorile gastrice secretă histamină, cele ileale serotonină).

Diagnosticul biochimic implică dozarea plasmatică și urinară a unor markeri specifici. De exemplu, pentru majoritatea tumorilor plasate la nivelul tractului digestiv mijlociu, cresc în mod caracteristic valorile serotoninei plasmatică și cele urinare ale metabolitului său, acidul 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA).

Explorările imagistice cu ajutorul cărora localizăm de obicei tumorile endocrine sunt: ecografia abdominală, CT și scintigrafia cu receptori ai somatostatinei (SRS). Angiografia selectivă (tumora e hipervasculară) se indică dacă celelalte explorări nu au stabilit diagnosticul.

Pacienții cu sindrom carcinoid și valori crescute ale 5-HIAA trebuie investigați imagistic căutând în primul rând metastaze la nivelul ficatului. Ecografia are o sensibilitate foarte bună în decelarea acestora, permițând și puncția ghidată în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic. Alte metode imagistice utile în diagnosticul metastazelor sunt CT, RMN, SRS.

Sunt considerate tumori de malignitate „medie“, datorită unei lungi perioade asimptomatice și a evoluției lente spre stadii avansate; aceste caracteristici determină însă și o incidență crescută a metastazării limfatică și hepatice, în momentul diagnosticului circa 1/3 din pacienți având adenopatii metastatice în ganglionii perilezionalii, iar 1/3 prezentând metastaze la distanță.

Prezența metastazelor influențează mult supraviețuirea acestor pacienți, însă pare a fi mai mare decât a celor cu alte cancere digestive.

Tratamentul include mai multe variante, curabilitatea fiind atribuită doar rezecției chirurgicale a tumorii primare la pacienții fără metastaze la distanță. Pentru tumorile carcinoidice metastatice se iau în considerare chemoembolizarea, alcoolizarea, polichimioterapia sau tratamentul sistemic cu analogi de somatostatină, eventual în combinație cu interferon.

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu tumori carcinoidice metastatice este de 55–60%.

PREZENTAREA CAZULUI CLINIC

Pacientul RZ, în vârstă de 46 de ani, se prezintă în CGH Fundeni în noiembrie 2001, acuzând dureri abdominale vagi, nesistemizate, mai ales în hipocondrul drept, poliartralgii însoțite de redoare matinală și flush-uri la nivelul toracelui superior și extremității cefalice, precipitate de emoții și ingestia unor cantități minime de alcool.

Din istoric reținem: pacientul a fost operat în 1994 în urgență (ocluzie intestinală), practicându-se ileohemicolectomie cu ileotransversoanastomoză, pentru o tumoră ileală stenoizantă, cu adenopatii mezenterice. Diagnosticul anatomopatologic a arătat că era vorba de un limfom malign non-hodgkinian (LMNH), pacientul urmând 6 cure de polichimioterapie (ABVD) specifică acestui tip de limfoproliferare. Între 1997 – 2001 apar succesiv (control ecografic și CT) multiple formațiuni tumorale hepatice. De aproximativ 2 ani prezintă dureri și redoare articulară, mai ales la nivelul articulațiilor mici ale mâinii, coate, genunchi, urmate la scurt timp de apariția ocazională a unor flush-uri la nivelul feței, gâtului și toracelui superior, fără tulburări de tranzit sau alte manifestări.

Trebuie menționate antecedentele heredocolaterale particulare, mama având tumoră de colon, iar tatăl tumoră hepatică, ambele fără date histopatologice certe.

Examenul fizic decelează hepatomegalie discretă, fără adenopatii periferice sau alte modificări.

Biochimic: bilirubina totală = 1,5 mg/dl (0,2–1,2 mg/dl), în rest probele uzuale erau în limite normale.

Ecografia abdominală descrie: ficat cu lob stâng de dimensiuni normale, lob drept cu dimensiuni normale, în segmentul V formațiune rotund-ovalară cu diametrul maxim de 36 mm, imprecis delimitată, foarte neomogenă, pe ansamblu mai hiperecogenă decât restul parenchimului, cu zone mai hipoeogene în interior; în segmentul VI, altă formațiune, similară ca aspect cu prima, 25 mm; în segmentul VII se descrie o formațiune izocogenă cu parenchimul, cu halou periferic, de aproximativ 25 mm și o alta, similară cu primele două descrise, de 46 mm. De asemenea, în

TUMORILE NEUROENDOCRINE. ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

segmentul VIII se identifică o formațiune nodulară cu aceleași caracteristici, de 22 mm.

Axul spleno-portal de dimensiuni normale, vena portă permeabilă, calea biliară principală și intrahepatice normale. Colecistul apare alungit, cu pereți de grosime normală, fără calculi; pancreas de aspect și dimensiuni normale; nu se identifică adenopatii perihematice, perisplenice sau în spațiul retroperitoneal. Nu se evidențiază lichid de ascită în cavitatea peritoneală iar rinichii și splina sunt de dimensiuni și aspect ecografic normale.

Examenul CT nu aduce elemente suplimentare de diagnostic.

Se efectuează scintigramă osoasă și radiografie pulmonară în căutarea unor determinări secundare specifice, acestea dovedind că sediile respective nu sunt afectate.

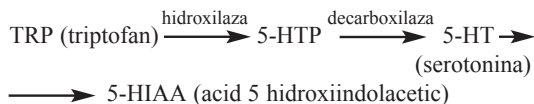
Diagnosticul de etapă desemnează deci leziuni secundare hepatice, probabil în contextul unei boli limfoproliferative, sau o neoplazie apărută la distanță de prima, cu punct de plecare încă nedeterminat, dar cu metastaze hepatice.

Se decide efectuarea unei puncții ghidate ecografic, în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic (Figura 1,2).

Se reanalizează în laboratorul de anatomopatologie din Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni lamele din 1994 (de la intervenția chirurgicală), fapt în urma căruia nu se poate exclude diagnosticul de tumoră carcinoidă.

Cunoscând pattern-ul biochimic specific al tumorilor carcinoide, s-a dozat serotonina plasmatică (se găsesc valori în limite normale) și 5-HIAA în urina/24 ore (crescut de $>10 \times$ valoarea normală). Profilul biochimic respectiv corespunde unui sindrom carcinoid atipic (nivele plasmatic normale de serotonină, cu valori crescute ale 5-HIAA), asociat cu carcinoidele

de la nivelul tractului digestiv superior (de la esofag până la duoden) și în care apare un deficit enzimatic (dopa-decarboxilaza, implicată în sinteza serotoninei).



Diagnosticul final este așadar: tumoră carcinoidă ileală operată, cu determinări secundare hepatice.

Se încearcă inițial tratament cu analog a somatostatinei, însă acesta nu a fost tolerat de pacient (diaree severă). Următoarea treaptă de tratament este chemoembolizarea – urmează 4 ședințe, în urma cărora leziunile sunt în ușoară progresie, însă ameliorarea simptomatică este semnificativă, iar valorile 5-HIAA scad de la 71 mg/zi la 38,4 mg/zi.

În acest moment se decide oportunitatea chimioterapiei sistemice, inițial o schemă care asociază cisplatin cu etoposid, netolerată de pacient (vărsături importante, diaree, stare generală alterată), ulterior 3 cure FAM (5 FU, adriablastină, mutamicină), cu evoluție bună până în prezent (leziuni în ușoară regresie, simptomatologie practic absentă).

De menționat, de asemenea, că pentru una din leziunile tumorale (voluminoasă) s-a considerat oportună alcoolizarea (o singură ședință, cu injectarea unei mari cantități de alcool), cu rezultate favorabile.

DISCUȚII

Având în vedere că exista deja un diagnostic histopatologic, o intervenție chirurgicală și că în ficat existau multiple leziuni ce puteau fi „încadrate” într-un diagnostic, cazul părea relativ ușor! Ce nu se „lega”?

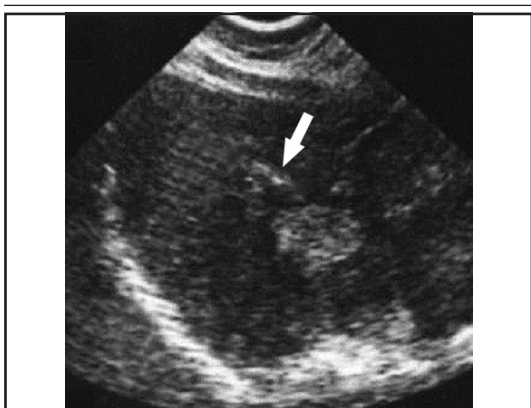


Figura 1: Puncție eco-ghidată dintr-o formațiune nodulară hepatică; se vizualizează acul de puncție

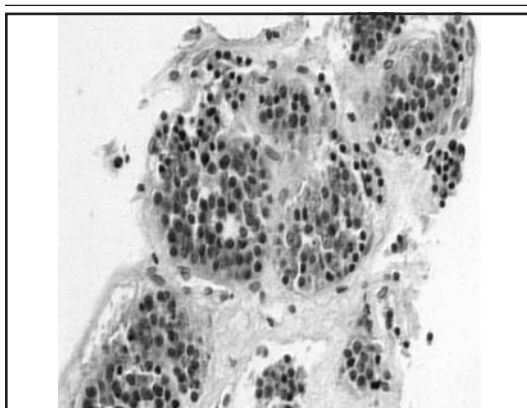


Figura 2: Aspectul anatomopatologic pledează pentru diagnosticul de tumoră carcinoidă (tipic: celule mici, rotunde, uniforme, cu mitoze rare; reacție desmoplazică intensă)

PREZENTARE DE CAZ



Figura 3: Prima ședință de chemoembolizare



Figura 5: Ultima ședință de chemoembolizare

Pacientul părea într-o stare de sănătate satisfăcătoare, fără adenopatii periferice, cu tabloul hematologic nemodificat. Se știa că tumora primară de la nivelul ileonului fusese diagnosticată intraoperator, fiind practic asimptomatică până în acel moment. Limfoamele primitive intestinale debutează de obicei printr-un sindrom de malabsorbție, rezultat al atrofiei vilozitare secundare infiltrării țesutului limfoid, însă foarte rar pacienții se pot prezenta pentru simptome asociate obstrucției viscerale, chiar perforație acută/ hemoragie digestivă.⁸

La circa 7 ani de la intervenția chirurgicală și chimioterapia sistemică paliativă (ABVD), pacientul prezenta multiple determinări secundare hepatice, însă tabloul clinico-biologic era destul de „sărac“, în contrast cu amploarea leziunilor.

Ecografic leziunile nu se suprapuneau peste descrierea clasică a metastazelor de limfom malign: infiltrare difuză, izoecogenă cu parenchimul, deci rar vizibilă (în special limfoamele Hodgkin), leziunile focale (caracterizând mai ales limfoamele non-

Hodgkin) tipic sunt multiple, hipocogene, cu margini neregulate și imprecis conturate, aspectul hiperecogen/cu halou periferic fiind neobișnuit pentru LMNH; foarte rar se poate descrie în acest context o leziune unică sau leziuni anecogene, cu întărire posterioară, mimând o leziune chistică.⁷

Prin urmare, aportul ecografiei la diagnostic a fost hotărâtor, ridicând o înaltă suspiciune a faptului că leziunile descrise nu sunt în contextul bolii afirmate în 1994 și ghidând puncția în urma căreia s-a stabilit cu certitudine că este vorba de o metastază de tumoră carcinoidă.

Puncția ecoghidată a fost elementul central pentru diagnostic și dacă ne gândim că putem lua în considerare o neoplazie la distanță de prima, de exemplu un hepatocarcinom multicentric cu sindrom reumatoid paraneoplazic^{3,9} (Figurile 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Alte mijloace care pot ajuta la elucidarea diagnosticului: valorile 5-HIAA au fost un argument diagnostic în plus (normal = 6–15 mg/zi, >25 mg/zi = sindrom carcinoid), dar nespecific (cresc și în ingestia de ali-



Figura 4: Control după prima ședință de chemoembolizare

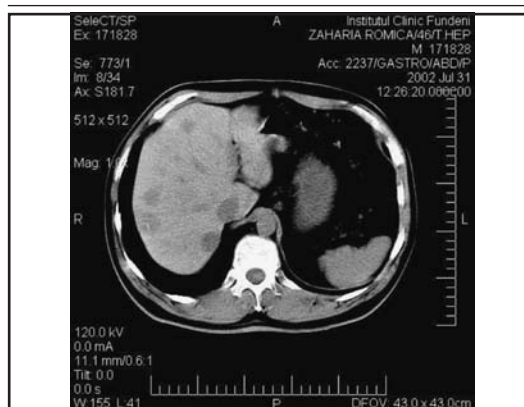


Figura 6: Control după ultima ședință: leziuni în progresie

TUMORILE NEUROENDOCRINE. ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

mente bogate în serotonină: banane, roșii, alune, unele medicamente: metildopa, hidrazidă, boala celiacă etc. Valorile 5-HIAA se corelează cu simptomele, masa tumorală, răspunsul la tratament.⁹

În mod particular la acest pacient reținem: simptomatologia atipică – artralgiile (practic simptomele cele mai supărătoare și primele apărute) nu se încadrează în tabloul clinic al sindromului carcinoid, precum și absența diareei (consemnată la 38–86% din pacienți în cursul bolii), a bronhospasmului și neafectarea cordului (înregistrată de obicei la 47–77% în cursul evoluției), demonstrată ecocardiografic.^{9,10}

Reținem și o serie de elemente orientative: astfel, ileonul reprezintă cel mai frecvent sediu al tumorilor carcinoide (30%), și în același timp 28–38% din totalul tumorilor maligne cu localizare ileală. Vârsta medie de debut este de 65 de ani, fiind posibilă însă apariția la orice vârstă după perioada copilăriei. Circa 86% din tumorile situate aici secretă serotonină, la nivele mai mari decât în alte localizări. Clinic, cel mai frecvent se manifestă prin crize suboculive (46%) și dureri abdominale vagi (41%). În mod particular, tumorile carcinoide dețin capacitatea de a stimula o puternică reacție fibroasă în țesuturile înconjurătoare, așa încât debutează frecvent prin ocluzie intestinală/obstrucții vasculare (ischemie până la infarct mezenteric).^{1,9,10}

Sindromul carcinoid, rar la prezentarea inițială, deși se secretă cantități mari de serotonină (drenează direct în vena portă, metabolizare la primul pasaj hepatic), indică de obicei existența metastazelor hepatice și obligă la căutarea lor prin metode imagistice.^{1,3,9}

Elementele tipice care compun sindromul carcinoid lipseau în cazul de față, însă erau prezente flush-urile, caracteristice pentru sindromul carcinoid și mai ales pentru localizarea respectivă: în carcinoidele ileale se constată apariția bruscă a unei erupții purpurice la nivelul feței, gâtului și toracelui superior, cu durată de minute – ore și precipitată de emoții, stres, ingestia de alcool, mese bogate, anumite alimente (brânzeturi, ciocolată)⁹. Nu sunt însă specifice; apar și în feocromocitom, carcinom tiroidian etc.^{1,9}

Scintigrafia cu receptori de somatostatină (111In – Pantreotid) este utilă deoarece 80–90% din tumorile carcinoide exprimă receptori cu afinitate înaltă pentru somatostatină, iar imaginea redată, „whole body” permite stadializarea corectă a bolii, cu implicații importante privind terapia și prognosticul. Rezultate fals negative sunt posibile (tumori <1 cm, cu număr scăzut/afinitate redusă pentru receptorii de somatostatină), ca și fals pozitive (unele inflamații, ocazional tumori nonendocrine). Detecția tumorilor primare și a metastazelor carcinoide (care păstrează evident același pattern ca și tumora primară) depășește 90%. Este indicată mai ales în cazul eșecului localizării tumorii primare prin mijloace imagistice clasice (ecografie, CT, RMN) sau dacă acestea sunt echivoce, pentru stadializare, ca și

pentru evaluarea răspunsului la tratamentul cu analogi ai somatostatinei. Un studiu pe 85 de tumori carcinoide (pre- și postoperator) a concluzionat că scintigrafia comparată cu ecografia și CT a fost: superioară în 34%, egală în 52% și inferioară în 14% din cazuri.^{4,5,10,11}

În ceea ce privește tratamentul, s-au făcut multe progrese în ultimii ani, deși există puține studii randomizate pe această temă. Principala problemă constă în prezentarea tardivă, singurul tratament curativ fiind în prezent rezecția chirurgicală.

Răspunsul la tratament a fost favorabil, în particular după asocierea chimioterapiei. Majoritatea studiilor sugerează eficacitatea schemei ce asociază chemoembolizarea cu polichimioterapia: unui agenți terapeutic (doxorubicina, streptozocin) au un impact mai mare pe tumorile anoxice; în plus, hipoxia și scăderea fluxului arterial pot genera creșterea concentrației acestor droguri.^{2,3,9}

Rolul alcoolizării în tratamentul metastazelor hepatice de tumoră carcinoidă încă se studiază: pentru leziuni inoperabile, unice, sunt citate în literatură rezultate foarte bune (răspuns complet, cu remisiune 38 luni); nu s-au înregistrat complicații ale procedurii.⁶

CONCLUZII

1. Pentru că sunt considerate rare, puțini clinicieni iau în considerare etiologia neuroendocrină a neoplasmelor digestive, deși pentru unele localizări (ileon) sunt destul de frecvente (peste 1/3 din totalitatea neoplazilor).

2. Caracteristicile considerate „tipice” pentru un sindrom carcinoid pot lipsi, în același timp fiind prezente manifestări clinice citate ca rare în literatură. În acest caz, dozarea 5-HIAA poate fi utilă.

3. Explorările imagistice (ecografia, examenul CT) au o contribuție majoră la stabilirea diagnosticului, mai ales în sindroamele carcinoide atipice sau incomplete. Scintigrafia cu receptori de somatostatină și angiografia selectivă sunt explorări mai puțin accesibile, dar extrem de sensibile și specifice pentru diagnosticul leziunilor primare, ca și al metastazelor tumorale neuroendocrine.

4. Ecografia abdominală poate fi examenul diagnostic crucial: descoperă existența metastazelor hepatice, eventual retroperitoneale; oferă elemente de diagnostic diferențial ecografic cu alte neoplazii; ghidează punctia–biopsie hepatică și stabilește afectarea cardiacă, tipică în evoluția bolii (ecocardiografie).

5. Ecografia are de asemenea rol important în urmărirea evoluției naturale/după tratament a tumorilor carcinoide.

6. Se atribuie ultrasonografiei și un rol terapeutic (alcoolizare) pentru metastazele hepatice carcinoide.

PREZENTARE DE CAZ

Bibliografie

1. Caplin M.E, Buscombe J.R. Carcinoid tumors review. Lancet. 352: 799 – 805, 1998.
2. Drougas J.G, Anthony L.B. Hepatic artery chemoembolisation for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. Am. J. Surg. 175: 408 – 12, 1998
3. Ihse I., Persson B. Neuroendocrin metastases of the liver. Review. World. J. Surg. 19: 76 – 82, 1995.
4. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong R.B, Ish-Shalom S. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. Am J Gastroenterol. 93(1): 66 - 70, 1998
5. Kurtaran A, Raderer M, Muller C, Prokesch R J. Vasoactive intestinal peptide and somatostatin receptor scintigraphy for differential diagnosis of hepatic carcinoid metastasis. Nucl Med. 38(6): 880 – 1, 1997
6. Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver endocrine metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. Radiology 179(3): 709 - 12, 1991
7. Mc Graham J., Goldberg B. Diagnostic ultrasound. Lippincott – Raven Publishers. 1997
8. Mut Popescu D. Bazele hematologice clinice. Editura Medicală, 1999.
9. Sleisenger M.H, Friedman L.S, Feldman M. Gastrointestinal and liver disease. 7 th edition. Saunders Edit, 2002
10. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. Ann Oncol;12 Suppl 2: S95 – 9, 2001
11. Wallace S, Ajani J.A. carcinoid tumors imaging procedures and interventional radiology. Review. World. J. Surg. 20: 147 – 56, 1996.

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Sanofi~Synthelabo (Cordarone)	coperta 2
Sicomed (Mononitron)	pag. 2
Lek PharmaTech (Flonidan)	pag. 4
Pharmaplant Biogalenica (PharmaFerrum)	pag. 12
Boots Healthcare (Nurofen pentru copii)	pag. 19
GlaxoSmithKline (Fraxiparine)	pag. 20
Boots Healthcare (Nurofen Gel)	pag. 31
Lek PharmaTech (Ortanol)	pag. 32
LaborMed Pharma (Flavotan)	pag. 38
Lek PharmaTech (Amoksiklav)	pag. 44
Novo Nordisk A/S (NovoSeven)	pag. 58
Citroën	coperta 3
F. Hoffmann La Roche (Pegasys)	coperta 4

O FALIE A MEDICINII ACTUALE

Ion I. Bruckner

Specializarea ajută, ultraspecializarea omoară.
Teillard de Chardin

Părintele Teillard de Chardin a spus cuvintele de mai sus referindu-se la unele specii animale preistorice care, fiind ultraspecializate în consumarea unei anumite diete, au pierit în clipa când din mediu au dispărut speciile „consumate“. Este cazul, în lumea actuală, al urșilor panda sau al ursuleților koala, specii în pericol de dispariție prin modificarea indusă de civilizație în mediul lor de viață, cu reducerea drastică a plantelor pe care sunt ultraspecializate să le consume.

Dar observația este valabilă în multe domenii. Oriunde este schimbare cu sens evolutiv, indiferent că ne adresăm lumii vii sau lumii sociale, apare adaptare, adică specializare, care atunci când este perfectă devine supraspecializare. În lumea medicală este bine cunoscută diferența între generalist și supraspecialist; primul știe puțin despre tot, iar celălalt tot despre aproape nimic. Problema este însă alta, supraspecialistul fiind perfect adaptat unei situații, nu se mai poate adapta la o alta. Lucrul este valabil în lumea animală unde adaptarea presupune modificări structurale, dar și în lumea științei unde o supraspecializare necesită un timp lung de studiu, care riscă să nu mai lase timp biologic unei alte (supra)specializări. Dar ne aflăm în lumi care evoluează și atunci crize ale specializărilor devin inevitabile. Dacă în lumea vie aceasta poate avea drept consecință dispariția unor specii, în lumea științei învățământul are tocmai sarcina de a asigura adaptarea prin formarea în sensul evoluției a noilor generații. Adaptarea învățământului medical la evoluția medicinei este subiectul pe care dorim să îl abordăm.

Pentru aceasta este necesar ca, în primul rând, să precizăm sensul în care a evoluat medicina. Dacă până în secolul al XIX-lea medicina a evoluat relativ lent, cu o cunoaștere progresiv tot mai corectă și eficientă a mecanismului biologic și posibilități terapeutice relativ limitate, din acea perioadă și cu o accelerare continuă de-a lungul secolelor XIX și XX a ajuns la performanțe cu totul deosebite, cel mai expresiv exprimate în transplantul de organe sau organele artificiale. Microbiologia urmată de antibioterapie a dus la stăpânirea bolilor infecțioase, anestezia și asepzia au permis abordarea chirurgicală a tuturor organelor, sinteza de medicamente adaptate receptorilor celulari sau mecanismelor enzimatică au permis tratarea eficientă a numeroase alte boli.

Urmarea acestor progrese a fost creșterea speranței de viață, îmbătrânirea progresivă a populației. Dacă privim realist aceste progrese însă apare și fața mai puțin optimistă – creșterea populației vârstnice și stăpânirea afecțiunilor acute a crescut mult numărul de per-

PUNCTE DE VEDERE

soane care trebuie să viețuiască cu suferințe cronice care determină de la inconveniente minore (necesitatea unui tratament oral sau chiar injectabil permanent) la invalidități de diferite grade. Frumoasele lozinci gen „să dăm ani vieții și viață anilor“ dovedesc un optimism „robust“, dar din păcate mai puțină înțelegere medicală.

În realitate, practica ne arată că trebuie să îngrijim persoane din ce în ce mai vârstnice, cu boli cronice, degenerative, nevindecabile, de obicei cu asocieri a mai multor astfel de boli. Aceste persoane, care au muncit și viețuit mulți ani și care ne-au făcut posibilă viața noastră de azi, cu binele și răul ei, trebuie să învețe acum să trăiască cu boli sau invalidități, iar noi trebuie să îi ajutăm în această foarte dificilă întreprindere. Modelul bolii acute – similar mentalității de mecanic: „am o problemă, deci repară-mă“ trebuie înlocuit cu cel al bolii cronice: „învață-mă și ajută-mă să trăiesc cât se poate de bine cu ea“.

O altă caracteristică a medicinei moderne este caracterul ei profund tehnic. Dezvoltarea, în primul rând ca urmare a computerizării, a complexității aparaturii de investigare și a celei de tratament face ca mărirea acestor aparate să nu poată fi realizată decât de supraspecialiști de mare performanță. Cât ar părea de curios, și aplicarea unor complexe scheme terapeutice medicamentoase necesită existența unor supraspecialiști. În mod absolut firesc, aceștia sunt pasionați de aparatura pe care o măriesc sau de drogurile pe care le administrează, sunt motivați de performanța tehnică și mai puțin interesați real de subiectul pe care realizează această performanță. Acesta este substratul așa-zisei „dezumanizări“ a medicinei moderne. Cred că la această reacție contribuie și învățământul medical.

Învățământul medical, indiferent că este cel clasic, modulat sau nu, sau cel așa-zis modern, prin rezolvare de probleme, a rămas cantonat în mentalitatea tradițională (ca să nu spunem a secolelor trecute). Principalul său obiectiv este deprinderea de către studenți a îngrijirii afecțiunilor acute sau a episoadelor acute ale bolilor cronice. Departele de noi gândul de a minimaliza importanța esențială a acestui obiectiv, dar la fel de importantă ni se pare și deprinderea îngrijirii bolilor cronice. În această situație însă îngrijirea cuprinde ca element de bază educația bolnavului în a trăi cu boala, transformarea bolnavului într-un partener cu răspundere cel puțin egală în îngrijirea propriei suferințe. Faptul că în țările cele mai „evolute“ hipertensiunea arterială este corect îngrijită în 30–40% din cazuri în cele mai fericite viziuni, deși consecințele ei sunt astăzi bine cunoscute, este poate cel mai bun exemplu al curenței de îngrijire a bolilor cronice. Desigur, în toată lumea, și la noi, studenții învață să trateze medicamentos hipertensiunea arterială, dar

îngrijirea ei presupune mai mult. Ea presupune educația bolnavului, motivarea lui în a urma tratamentul, învățarea de a se autocontrola etc. Încercarea de a muta centrul de greutate al învățământului din spital spre ambulator nu rezolvă problema, indiferent de locul de practică a medicinei trebuie schimbată mentalitatea educatorilor spre abordul acestor probleme, schimbare de mentalitate care trebuie transmisă celor pe care îi formăm. Binecunoscuta și rizibilă formulă „vindecă chirurgical“ aplicată oricărui bolnav operat indiferent de boala subiacentă este de fapt un rezumat simplu al situației: „Mi-am făcut treaba, restul privește pe alții sau pe Dumnezeu!“. Ori, și restul îl privește pe bolnav și pe medicul care îl îngrijește. Aceasta nu este sub nici o formă o referire strictă la chirurg. El este purtătorul sau efectul unei forme terapeutice care face parte din îngrijire, alături de medicație, dietă etc., dar nu este întreaga îngrijire.

De altfel, aici apare a doua problemă majoră. Cum spuneam, specialistul, și mai ales supraspecialistul, este în mod evident preocupat și în cel mai bun caz „îndrăgostit“ de domeniul lui de activitate. El consideră acest domeniu dacă nu cel mai important, atunci cel puțin esențial. Am întâlnit un distins ORL-ist care susținea de cea mai perfectă bunăcredință că domeniul său este cel mai important din învățământ deoarece cea mai frecventă solicitare pe care o întâlnesc medicii în practica rurală (era în perioada stagiului de țară obligatoriu) este extragerea de corpi străini din cavitățile comunicante cu exteriorul ale sferei specialității sale. Este ceea ce am putea numi mentalitatea „profesorului de desen“ (sau de sport, muzică, matematică etc). Toate domeniile au elemente importante, esențiale pentru educație, fie că este educație generală sau medicală. Pondere lor cantitativă este diferită, nu importantă. Acest bun (supra)specialist, și numai acesta ne interesează, este tentat a transmite învățământului cât mai multe din elementele specialității sale, pe care nu numai că o consideră cea mai „frumoasă“, dar crede că este absolut normal ca toată lumea să o aprecieze la fel și deci să se pasioneze pentru ea. Aceasta nu este însă ceea ce îi trebuie unui învățământ, el având nevoie de elementele esențiale, principiile unei specialități. Modularea învățământului, practică în străinătate și în unele centre de la noi, perfect justificată de existența unor servicii specializate, nu face decât să accentueze această problemă. Problema modulării depășește însă cadrul a ceea ce discutăm.

Specialistul pasionat va transmite însă elementele „tehnice“ ale specialității în detrimentul îngrijirii globale și aceasta accentuează în formare „dezumanizarea“ actuală a medicinei.

La această falie între ceea ce trebuie să facem și ceea ce învățăm să facem am dorit să mă refer. Trebuie

O FALIE A MEDICINII ACTUALE

să îngrijim o populație care îmbătrânește continuu, este afectată de multiple boli cronice care se intercondiționează și trebuie să fie învățată să trăiască cu aceste suferințe. Învățăm să rezolvăm cu maximă abilitate probleme punctuale, desigur obligatoriu a fi rezolvate, dar tindem să ignorăm componența generală, de ajutorare, nu de rezolvare (vindecare), pe termen lung. Învățământul va trebui să se adapteze acestei nevoi care va deveni din ce în ce mai stringentă și fără îndoială, obligat de presiunea practicii, o va face. Este însă necesară o dificilă schimbare de mentalitate a educatorilor. Lipsa acestei schimbări stă la originea

multora din așa-zisele conflicte de „malpraxis“, care nu sunt de multe ori decât expresia lipsei de comunicare cu bolnavul sau cu familia sa, a lipsei lor de educație reală în ceea ce privește boala cu care trebuie să trăiască pe termen mai mult sau mai puțin lung.

Pentru a ne adresa specialităților noastre, medicina internă și cele derivate din medicina internă, lor le revine poate sarcina primei schimbări de mentalitate, a înțelegerii raportului în îngrijire între performanțele tehnice și realitatea patologiei întâlnite. Multe frustrări ale îngrijitorilor și multă suferință a celor îngrijiți vor putea fi astfel evitate.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Vă rugăm să specificați în colțul din dreapta sus al paginii de titlu dacă lucrarea dvs. se încadrează la secțiunea „Referate generale“ sau „Contribuții originale“. Toate articolele vor fi atent revizuite înainte de acceptare și publicare.

Aveți posibilitatea de a expedia prin poștă trei exemplare ale articolului, împreună cu toate fișierele pentru text și imagini pe floppy disk sau CD, sau de a trimite articolul utilizând poșta electronică, la următoarea adresă:

Poștă/Curier: Prof. Dr. Leonida Gherasim, Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Universitar de Urgență, Splaiul Independenței nr. 169, Sector 5, București.

Electronic Submission: Trimiteți fișiere în format PDF sau Word care să nu depășească 2 MB la următoarele adrese de e-mail: office@benett.ro; alina@benett.ro.

Manuscrisele trebuie să fie în format MS Word 6.0 sau superior, obligatoriu cu diacritice.

Prima pagină va conține titlul articolului, numele complet al autorilor, cel mai important grad academic relevant, instituțiile la care fiecare dintre autori este afiliat și adresa completă a fiecărui autor, autorul însărcinat cu corespondența, adresa de e-mail, numerele de telefon și fax și, dacă manuscrisul a fost prezentat oral sau sub formă de poster în cadrul unei întruniri, numele organizației, locul și data când a fost prezentat.

Prima folosire a unei abrevieri neconvenționale trebuie precedată de numele complet. Sunt preferate denumirile generice ale medicamentelor. Dacă se folosește o denumire comercială, aceasta trebuie scrisă între paranteze după numele generic, iar în subsolul paginii va apărea o notă cu numele și adresa furnizorului.

La intervale potrivite trebuie inserate subtitluri.

Fișierele MS Word **nu** trebuie să conțină fotografii, figuri sau grafice; acestea trebuie expediate ca fișiere separate, indicând în fișierul MS Word locul unde trebuie inserate. Figurile sau graficele nu sunt acceptate în format MS Word.

Caracterele non-standard (litere grecești, simboluri matematice, etc.) trebuie codificate corespunzător de-a lungul textului. Sunteți rugați să faceți o listă cu aceste caractere împreună cu codul corespunzător folosit.

Figuri și tabele

Este încurajată folosirea figurilor color. Graficele trebuie intitulată și numerotate crescător conform referirilor din text. Tabelele trebuie să fie explicate în text. Pe o pagină separată trebuie furnizate scurte legende descriptive. Legenda figurilor publicate anterior trebuie să includă informații complete referitoare la publicația originală, cu precizarea dreptului de autor. În acest sens, vă rugăm să ne anexați copii după permisiunea editorului și autorului pentru folosirea figurilor.

Tabelele, fotografiile și figurile trebuie expediate în unul din următoarele formate: TIF, EPS, CDR sau AI. Nu sunt acceptate fișiere JPEG sau GIF. Tabelele pot fi trimise și ca fișiere MS Word sau MS Excell.

Rezoluția ilustrațiilor, graficelor și fotografiilor trebuie să fie de cel puțin 300 dpi.

Revizuirea manuscriselor

Toate lucrările sunt pasibile de revizuire editorială. Editorii vor decide dacă lucrarea este potrivită pentru profilul editorial al Revistei.

Articolele conținând material original sunt acceptate pentru analiză cu presupunerea implicită că au fost trimise **doar** acestei reviste. Autorii trebuie să obțină toate accepturile și aprobările necesare înainte să expedieze articolele.

Revista își rezervă dreptul de a opera revizuirile de natură editorială înainte de publicare.

Toate manuscrisele sunt luate la cunoștință imediat și nu se va precupeți nici un efort pentru a informa autorii despre situația lor în maxim 60 de zile.

Cuvintele cheie

Pentru a putea realiza un index, este esențială existența unei liste de 3-10 cuvinte cheie.

Rezumatul

Autorii trebuie să furnizeze un rezumat (în limba română) constând dintr-un paragraf (100-150 de cuvinte) ce concentrează principalele idei din articol. În rezumat trebuie punctate clar obiectivele, metodele folosite, rezultatele principale și concluziile studiului.

Bibliografia

Referințele bibliografice trebuie citate în text prin numere crescătoare, prin numere arabe superscript. Fiecare referire trebuie să conțină numele tuturor autorilor. Numele revistelor trebuie abreviate conform „*Index Medicus*”.

Nr., numele autorilor, titlul articolului. Revista, Anul; ediția; paginile. [pentru articolele din reviste]

Nr., numele autorilor, titlul articolului. În: numele editorilor, titlul cărții. Locul unde a fost publicată: Editura, Anul; paginile. [pentru cărți editate]

Nr., numele autorilor, titlul cărții. Locul unde a fost publicată: Editura, Anul. [pentru monografii]

Drepturile de autor

Autorii ce trimit lucrări o fac înțelegând că dacă manuscrisul este acceptat pentru publicare drepturile de autor pentru articol, inclusiv dreptul de a reproduce articolul sub orice formă și pe orice suport, va aparține exclusiv Editurii. Trimiterea articolului de către autor implică acordul automat al acestuia pentru atribuirea exclusivă a drepturilor de autor Editurii Benett dacă și când manuscrisul este acceptat pentru publicare. Lucrarea nu va fi publicată în altă parte, indiferent de limbă, fără acceptul scris al Editurii. Nici un fel de material publicat în revistă nu poate fi stocat pe microfilm sau casete video sau baze de date electronice fără acceptul prealabil, în scris al Editurii. Primul autor al fiecărui articol publicat în revistă va fi creditat cu 75 puncte EMC.

Varia

Este necesar ca Revista să primească manuscrisele cu cât mai mult timp înainte de termenul limită posibil. Este nevoie de timp pentru ca manuscrisele să fie revizuite, returnate editorului, corectate, tehnoredactate și tipărite. Toate manuscrisele vor fi trimise cât mai curând posibil. Vom informa autorul asupra datei de publicare a articolului. Revista se așteaptă ca autorii să dezvăluie orice asociere comercială sau financiară ce ar putea cauza un conflict de interese legat de articolul publicat. Toate resursele financiare folosite pentru susținerea lucrării trebuie menționate în pagina titlu.