

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 Pârnă

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovschi
Prof. Dr. Dan Andronescu
Prof. Dr. Eduard Apetrei
Prof. Dr. Aurel Babeș
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru
Conf. Dr. Ștefan Blaj
Prof. Dr. Miron Bogdan
Prof. Dr. Horațiu Boloșiu
Prof. Dr. Emilian Carașca
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 Deac
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. Mircea Grigorescu
Prof. Dr. Nicolae Hâncu
Conf. Dr. Alexandru Inceze
Prof. Dr. Constantin Ionescu-
Târgoviște
Prof. Dr. Cezar Macarie
Conf. Dr. Gabriel Mircescu
Prof. Dr. Delia Mut-Popescu
Prof. Dr. Dan Nemeș
Prof. Dr. Nour 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 Tănăsescu
Conf. Dr. Coman Tănăsescu
Prof. Dr. Ioan Țintoiu
Prof. Dr. Gabriel Ungureanu
Prof. Dr. Marius Vintilă
Conf. Dr. Ana Maria Vlădăreanu
Prof. Dr. Mihai Voiculescu
Prof. Dr. Florea Voinea
Prof. Dr. Radu Voiosu
Prof. Dr. Ioana Zosin

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 ©2005

ISSN: 1220-5818

În hipertensiune, insuficiența cardiacă și prevenția AVC recurent

PRESTARIUM[®]

O dată pe zi

perindopril

Prestarium este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu acțiune îndelungată. **D.C.I.:** Perindopril. **Indicații:** Hipertensiune esențială. Insuficiență cardiacă congestivă. Prevenția recurenței accidentului vascular cerebral (AVC) la pacienții cu istoric de AVC: în asociere cu indapamida. **Dozare și administrare:** Hipertensiunea arterială: 4 mg, o dată pe zi, dimineața. Dacă este necesar, doza poate fi mărită până la 8 mg după prima lună de tratament. Doza trebuie administrată înainte de masă. Insuficiență cardiacă congestivă. Administrarea trebuie începută sub supraveghere medicală strictă, cu 2 mg, dimineața. Doza poate fi mărită până la 4 mg sub monitorizarea tensiunii arteriale. La pacienții vârstnici, tratamentul va începe cu 2 mg pe zi. **Contraindicații:** Copil. Sarcină. Alăptare. Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la Perindopril. **Precauții:** Funcția renală trebuie evaluată înainte și în cursul tratamentului. Hipertensiune renovasculară. Chirurgie / anestezie. Insuficiența renală: doza se adaptează în funcție de clearance-ul creatininei. Hipotensiunea simptomatică apare rar, mai probabil la pacienții hipovolemici, la cei ce primesc diuretice sau după primele două doze. La pacienții aflați sub tratament diuretic, diureticul trebuie întrerupt cu 3 zile înainte de începerea administrării Prestarium. Dacă este necesar, diureticul se poate adăuga mai târziu: diureticele care economisesc potasiul nu sunt recomandate. Asocierea cu neuroleptice sau cu medicamente de tip imipramină poate mări efectul hipotensiv. Concentrațiile de litiu din ser pot crește în timpul terapiei cu litiu. **Efecte secundare:** rare și ușoare, de obicei la începutul tratamentului. Tuse, oboseală, astenie, dureri de cap, tulburări de dispoziție și/sau somn. Mult mai rar, dereglări ale simțului gustativ, disconfort epigastric, greață, dureri abdominale și erupție tranzitorie. Pot fi observate creșteri reversibile ale ureei și creatininei sanguine. Proteinuria a fost semnalată la unii pacienți. Rareori au fost raportate edem angioneurotic și scăderi ale hemoglobinei, eritrocitelor și trombocitelor. **Prezentare:** cutii cu 30 comprimate a câte 4 mg, respectiv 8 mg sare de terț-butilamină de perindopril.

Inhibitorul ECA de primă alegere pentru:

Reducerea eficientă
a tensiunii arteriale¹

Protecție optimă:
inimă, creier, rinichi²⁻⁶

Eficacitate
confirmată în studiul

EUROPA^{2,7}

EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS
WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE



Acum în farmacii:



1. Julius S. Antihypertensive Utility of Perindopril in a large, General Practice-Based Clinical Trial. *J Clin Hypertension*. 2004;6:10-17;
2. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788;
3. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041;
4. Wendy E. Hoy. Reduction in natural death end renal failure from a systematic screening and treatment program in an Australian Aboriginal community. *Kidney International*, Vol.63, Suppl. 83 (2003), p.S66-S7;
5. Cordonnier D.J. et al. Expansion of Cortical Interstitium Is Limited by Converting Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetic Patients with Glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. of Nephrol.* 1999;10:1253-1263;
6. Ghiadoni L, Magnagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drug on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41:1281-1286;
7. Fox K, Remme WJ, Ferrari R. PERindopril Thrombosis, Inflammation Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial. Oral communication. ESC 2004.



Life through Discovery

Servier Pharma
Opera Center II, Str. Nicolae Staicovici,
Nr. 2, Et. 5, Sector 5, București
Tel. : 021-402 09 11; Fax: 021-402 09 15
www.servier.com

MEDICINA INTERNĂ

Volumul II, nr. 2, iunie 2005

CUPRINS

Cuvântul Președintelui Prof. Dr. Ion Bruckner	5
I. EDITORIALE	
Rolul stresului oxidativ în patogeneza steatohepatitei nealcoolice Dan Isacoff	7
Nefropatia ischemică și stenoza aterosclerotică de arteră renală Leonida Gherasim	9
II. REFERATE GENERALE	
Markeri noi de stratificare a riscului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST Ruxandra Jurcuț, Eduard Apetrei, Mihaela Rugină, Ciprian Jurcuț, Valentina Uscătescu, Tatiana Pușcariu, Aura Sălăgeanu	11
Stenoza aterosclerotică a arterelor renale (nefropatia ischemică): dileme clinice și terapeutice Paul Gusbeth-Tatomir, Nicoleta Genoveva Mardare, Adrian Covic	25
III. CONTRIBUȚII ORIGINALE	
Stresul oxidativ și relația acestuia cu diverși parametri clinici, biologici și histologici la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică Lilia Boboc, Anca Georoceanu, Dana Dumitra, Monica Acalovschi	33
Efectele tratamentului cu inhibitor de HMGCoA- reductază asupra activării plachetare la pacienții cu dislipidemie Corina Homentcovschi, Minerva Muraru, Florentina Zăvoianu, Horia Bumbea, Ion Bruckner	37
Ampulomul vaterian. Diagnostic și opțiuni terapeutice Sergiu Albu, Marcel Tanțău, Zeno Spârchez, Horațiu Branda, Titus Șuteu, Radu Badea, Oliviu Pascu	41
IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ	
Progrese terapeutice în boala inflamatorie cronică intestinală (partea a II-a) L. Buligescu	45
V. PREZENTARE DE CAZ	
Probleme de diagnostic la o pacientă tânără cu insuficiență cardiacă cu debut recent Adriana Gurghean, Luminița Vărzaru, Ioana Tudor, D. Spătaru, Anca Mihăilescu, I. Bruckner	53
VI. PUNCTE DE VEDERE	
Ce preferăm, încotro ne îndreptăm? „Publish or perish“ sau „non multa, sed multum“? Ion Bruckner	59
Lista reclamelor din acest număr	60

TERTENSIF[®] SR

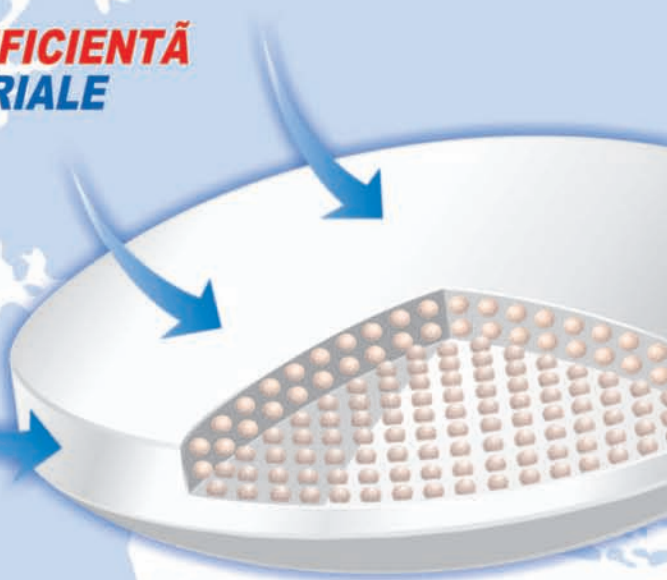
INDAPAMIDĂ 1,5 mg

**ANTIHIPERTENSIVUL DIURETIC
DE REFERINȚĂ**

**FORMULARE
FARMACEUTICĂ ORIGINALĂ**

**REDUCERE EFICIENTĂ
A TENSIUNII ARTERIALE**

**CARDIOPROTECȚIE
NEFROPROTECȚIE
GARANTATĂ**



**Rezultat al cercetării
Les Laboratoires Servier**

1 tabletă zilnic

Compoziție: Fiecare drajeu cu eliberare prelungită conține: 1,5 mg de 1-(4-clor-3-sulfamil-benzamidol)-2-metilindolin (indapamid hemihidrat). Indicații: Hipertensiune arterială esențială. Contraindicații: Hipersensibilitate la sulfonamide, insuficiență renală severă, encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă, hipotasemie. Asocieri admise: Tertensif SR poate fi administrat în asociere cu: antihipertensive nontiazidice, beta-blocanți, blocanți ai canalelor de calciu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Proprietăți farmacologice: Diuretic ce acționează la nivelul segmentului cortical de diluție. Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indol, înrudit din punct de vedere farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea resorbției sodiului la nivelul segmentului cortical de diluție. Crește excreția urinară de sodiu și clor și, în mai mică măsură, excreția de potasiu și magneziu, astfel crescând diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă. Studiile de fază II și III în monoterapie au demonstrat un efect antihipertensiv cu durata de 24 de ore. Acest efect este obținut la doze care induc un efect diuretic foarte slab. Acțiunea antihipertensivă, se corelează cu ameliorarea complianței arteriale, precum și cu reducerea rezistenței totale periferice și arteriale. Reduce hipertrofia ventriculară stângă. Efectul terapeutic atinge un platou peste o anumită doză, în timp ce reacțiile adverse se accentuează: în cazul ineficienței tratamentului, nu creșteți doza. La pacienții hipertensivi s-a demonstrat, de asemenea, în administrare pe termen scurt, mediu și lung, faptul că indapamida: nu interferează cu metabolismul lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol; nu interferează cu metabolismul glucidic nici în cazul pacienților diabetici. Precauții: Sarcină, alăptare. Se recomandă monitorizarea potasemiei și uricemiei în special la subiecții cu predispoziție sau sensibilitate la hipotasemie și la pacienții cu gută. Deși nu s-au raportat manifestări alergice în cursul verificărilor clinice, pacienții cu antecedente de alergii la sulfonamide trebuie monitorizați atent. Reacții adverse: Hipotasemie, oboseală, hipotensiune ortostatică, manifestări alergice. Doze și mod de administrare: 1 tabletă zilnic. Supradozaj: Simptomele de supradozaj pot fi datorate efectului diuretic: tulburări electrolitice, hipotensiune arterială și hipotonie musculară. Tratamentul trebuie să fie simptomatic, orientat spre corectarea dezechilibrului electrolitic.

Servier Pharma România

Opera CENTER II

Str. Dr. Niculae Staicovici Nr. 2,

Sector 5, București

Tel.: 021 402 09 11; Fax: 021 402 09 15



Cuvântul Președintelui

Am încheiat al treilea an de mandat ca președinte.

În acești ani s-au organizat anual manifestări științifice și s-a reușit publicarea seriei noi a revistei Societății – „Medicina Internă”. Asupra ultimei manifestări – cel de al 5-lea Congres Național de Medicină Internă – și asupra problemelor revistei aș dori să mă opresc în următoarele rânduri.

Al 5-lea Congres al Societății noastre cred că poate fi considerat un succes. Au fost prezenți peste 1000 de participanți oficial înregistrați și am reușit să realizăm o bază de date incluzând membrii Societății față de care să ne putem respecta angajamentele (trimiterea regulată a Revistei, taxa preferențială la Congres). Tematica abordată în cele două zile și calitatea vorbitorilor, prezentările de cazuri și lucrările originale au asigurat un deosebit nivel de informare și au stârnit un interes binemeritat. Trebuie să mulțumim celor care ne-au ajutat fără să pregete nici un efort și nu pot să nu amintesc pe membrii comitetului de organizare, între care Dl. Conf. Dr. D. Isacoff, secretar al Congresului, trebuie menționat aparte pentru o deosebită contribuție.

Am ales pentru acest congres o temă deosebit de generoasă „Actualități diagnostice și terapeutice în medicina internă” pentru a permite tuturor specialiștilor să aducă cele mai noi achiziții în domeniile lor de preocupare și în acest context am rezervat un loc special noilor metode de investigație sau cercetării fundamentale. Credem că congresele Societății noastre trebuie să reprezinte punți între specialități, momente de informare în domenii în care, prin rapida dezvoltare a cunoașterii, nu mai putem fi egal informați. Firește, fiecare dintre noi are domenii de interes preferențiale, are „specializări”, dar din păcate, bolnavul rămâne un tot unitar și informația în domenii conexe devine cu atât mai importantă cu cât specializarea este mai îngustă. Ceea ce se numește „vedere laterală” este una din cheile capacității diagnostice și a eficienței terapeutice fără riscuri. În acest context nu știu dacă un congres național trebuie să aibă o tematică, dar dacă trebuie, cred că aceasta a ultimului congres este cea mai de dorit. Intenționăm să organizăm și conferințe cu teme în care să abordăm probleme de interes pentru mai multe specialități și aceasta ar putea și ar trebui să fie făcut în concluzare cu Societățile de profil, dar Congresul trebuie deschis tuturor și la toate progresele care apar.

Au existat și unele aspecte mai puțin plăcute care nu trebuie ignorate. Multe, prea multe lucrări anunțate, nu au fost prezentate la categoria „poster”. Aceasta va necesita o selecție mai fermă, dar în primul rând mai multă conștiinciozitate (ca să nu spunem onestitate) din partea autorilor. Unele rezumate primite au fost pripit și nu foarte clar redactate, ridicând reale probleme Comitetului Științific pentru o publicare în revistă sau ca supliment al revistei. Nu putem decât să reamintim că pentru a putea menține un nivel adecvat congreselor, conferințelor și revistei nu putem decât să impunem un standard de calitate. Vom publica numai acele rezumate care îndeplinesc condițiile de calitate.

Desigur au existat poate și unele nemulțumiri pe care le sperăm trecătoare și de mult uitate. Acestea se leagă probabil de așteptarea prelungită la înregistrare în prima zi a Congresului. Participanții la congrese internaționale știu că și acolo se așteaptă uneori destul de mult. Dar nu aceasta este problema. Dorința de a realiza o bază de date din partea noastră, unele defecțiuni de înscriere din partea unor participanți și o incorectă evaluare a magnitudinii aspectului au conlucrat la acest neajuns. La viitoarele congrese vom realiza o înregistrare separată pentru cei corect înscriși, ca și pentru conferențieri și o altă linie de înregistrare și primire a documentelor pentru cei ce se înscriu pe loc sau au defecte de înscriere.

Nu pot să închei aceasta parte fără a mulțumi încă o dată firmei Ella Turism al cărei ajutor a fost de neprețuit.

Dorim și ne vom strădui ca și congresul viitor, a cărui pregătire a început, să se bucure cel puțin de aceeași audiență și de aceeași calitate.

Revista a reprezentat al doilea mare obiectiv al activității Societății.

Sub redacția D-lui Prof. Gherasim calitatea științifică a materialelor publicate a fost deosebită, iar asistența tehnică a editorului (Benett Medical) a permis apariția unei reviste de excelență ținută grafică. Sperăm că ea corespunde dorințelor cititorilor și membrilor Societății noastre.

Am încercat ca cele mai multe articole de cercetare să fie însoțite de un editorial realizat de un specialist în domeniu care să încadreze cercetarea în datele actuale ale cunoașterii, să îi sublinieze meritele, dar și limitele pentru a putea astfel defini direcțiile viitoare ale evoluției.

Aș insista cu câteva cuvinte asupra „Punctelor de vedere”. Această rubrică am dorit să dezbată aspecte generale ale vieții medicale, nu ale cunoașterii sau științei, ci ale practicii sau vieții comunității. Nu am dorit să fie puncte de vedere partizane și în nici un caz politice, ci opinii ale unor specialiști privind activitatea comunității medicale. Din păcate am primit mult prea puține oferte. Ca și rubrica de corespondență cu cititorii, această ofertă rămâne deschisă tuturor. Cu toții avem păreri asupra vieții comunității noastre, asupra materialelor publicate, asupra diferitelor activități sau reglementări. A prezenta aceste păreri, fără patimă sau jignire, transformă revista în ceea ce am dori să fie, adică nu numai un agent de formare și informare, dar și locul unor utile discuții și dezbateri de opinie.

Desigur, o revistă nu poate exista fără contribuția autorilor. De aceea revenim cu rugămintea unei cât mai bogate contribuții din partea dumneavoastră, a celor ce lucrați în diversele domenii ale medicinei interne, a celor care cercetați, îngrijiți cazuri interesante, aveți puncte de vedere care merită să fie cunoscute de noi toți.

După Sărbătorile Paștelui (momentul când am gândit aceste cuvinte, nu cel când au fost publicate), după Congres și în prag de vacanță vă doresc tuturor o vacanță și o odihnă binemeritată după un început de an plin de speranțe, de realizări, dar și de deziluzii, de succese și de muncă. Îmi doresc însă să vă gândiți câteva momente și la Societatea din care faceți parte, la viitorul ei, la existența ei, la problemele ei și să nu uitați că există pentru dumneavoastră și că fără dumneavoastră nu poate exista.

*Prof. Dr. Ion I. Bruckner
Președintele Societății Naționale
de Medicină Internă*

SISTEMUL
"GÂNDEȘTE"
PREA RAPID
SAU
PREA LENT ?

Ibutin[®] este singurul produs care conține trimebutină sub formă de comprimate cu **eliberare prelungită** a substanței active.

ibutin[®] 300 mg
trimebutină

- dispepsia funcțională
- sindromul de intestin iritabil
- constipația funcțională
- patologia digestivă funcțională multiplă



Bd. Theodor Pallady 50, sector 3, București; tel.: 021 3047 229
www.sicomed.ro

Acest medicament se eliberează pe baza de prescripție medicală. Informații suplimentare disponibile la cerere.

ROLUL STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA STEATOHEPATITEI NEALCOOLICE

Dan Isacoff

Steatohepatita nealcoolică a fost descrisă pentru prima dată de către Ludwig în 1980. Steatohepatita nealcoolică poate afecta orice vârstă și a fost descrisă la toate rasele. Prevalența steatohepatitei nealcoolice este estimată a fi 10-24% din populația generală. Pacienții cu obezitate au prevalență mai mare a steatohepatitei nealcoolice (60-95%), ca și pacienții cu diabet zaharat tip 2 (28-55%) și cei cu hiperlipidemie (20-92%).

O etapă importantă în studiul acestei afecțiuni este reprezentată de descrierea tabloului histopatologic și corelarea acestuia cu prognosticul în 1999 de către Matteoni și colab. Tipurile histopatologice 1 (steatoza) și 2 (steatoza asociată cu inflamație nespecifică) au evoluție benignă, iar tipurile 3 (steatoza asociată cu balonizarea hepatocitelor) și 4 (steatoza asociată cu balonizare, corpi Mallory sau fibroză) pot evolua la 20% din cazuri spre ciroză și la 5-13% determină chiar deces legat de boala de ficat.

Steatohepatita nealcoolică este clasificată în: a) steatohepatita primară care este asociată cu sindromul metabolic (obezitate, diabet tip 2, dislipidemie) și este forma predominantă de steatohepatită nealcoolică (în SUA ar afecta la fel de mulți bolnavi ca și hepatita cu virusul hepatitic C); b) steatohepatita secundară este forma de steatohepatită care însoțește alte sindroame (lipodistrofia) sau este produsă de unele medicamente (amiodaronă, tamoxifen etc). În ambele forme de steatohepatită există mecanisme patogenice comune.

Mecanismele implicate în apariția și evoluția steatohepatitei nealcoolice sunt: stresul oxidativ, toxinele bacteriene, supraproducția de TNF- α , alterarea depozitelor hepatocitare de adenzin trifosfat și activitatea enzimei citocromului P450 (Cyp2E1/Cyp4A).

Stresul oxidativ apare în urma dezechilibrului dintre pro-oxidanți și antioxidanți. În mod normal, creșterea stresului oxidativ determină și creșterea concomitentă a activității antioxidante pentru a proteja celulele de injurie. Expunerea crescută la nivele mari de stres oxidativ conduce la exces de specii reactive ale oxigenului în hepatocite cu declanșarea unui cerc vicios. Statusul antioxidant la bolnavii cu steatohepatită nealcoolică nu mai este capabil să compenseze stresul oxidativ crescut. Peroxidarea lipidică indusă de steatoză și speciile reactive ale oxigenului consumă enzimele antioxidante. Astfel, scăderea nivelurilor enzimelor antioxidante Cu, Zn-superoxid dismutazei, coenzimei Q10 și catalazei crește susceptibilitatea hepatocitelor la injuria prin stres oxidativ și agravează cercul vicios. Unul din efectele stresului oxidativ este peroxidarea lipidelor, care crește cu severitatea steatozei. Malondialdehida, unul din produșii de peroxidare lipidică, activează celulele stelate hepatice, stimulează producția de collagen și fibrogenază. Malondialdehida contribuie la inflamația hepatică prin activarea factorului NF-B, care reglează expresia citokinelor proinflamatorii ca IL-8 și TNF- α . Un alt produs de peroxidare lipidică este 4-hidroksinonenal care este un potent chemoatractant al neutrofilelor.

Studiile clinice și experimentale au demonstrat că la pacienții cu steatohepatită nealcoolică există creșterea produșilor de peroxidare lipidică în circulație, dar nu se cunosc suficient de bine nivelele circulante ale antioxidanților. Cercetarea unora dintre parametrii sistemici ai stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la pacienții cu steatohepatită neal-

Spitalul Clinic Coltea - București,
Clinica Medicală

coolică, precum și interrelația dintre aceștia a fost făcută de Yesilova și colab. Rezultatele lor au arătat că modificările indicelui de masă corporală, grăsimea corporală și ale metabolismului lipidic contribuie la stresul oxidativ în steatohepatita nealcoolică. Rezistența la insulină a fost implicată în scăderea antioxidanților și în producția de produși de peroxidare lipidică.

Lilia Boboc și colab. prezintă în acest număr al revistei „Medicina Internă”, rezultatele unui studiu în care au cercetat relația dintre stresul oxidativ evaluat prin determinarea malonaldehidei serice și diverși parametri clinici, biologici și histologici. Trebuie remarcat numărul relativ mic de bolnavi la care diagnosticul de steatohepatită nealcoolică a fost confirmat histopatologic. Este bine cunoscut că puncția biopsie hepatică este standardul de aur pentru diagnosticul steatohepatitei și pentru stadializarea fibrozei. Indicațiile puncției biopsie hepatică la bolnavii cu steatohepatită nealcoolică sunt bine conturate:

- pacienții cu obezitate de grad mare (indice de masă corporală $>35 \text{ kg/m}^2$),
- pacienții cu vârsta peste 45 ani care au diabet sau obezitate, sau raport AST/ALT >1 și
- pacienții cu vârsta sub 45 ani care au diabet sau obezitate și raport AST/ALT >1 .

Mai mult, Ratziu și colab. au determinat un scor prin acordarea a câte un punct pentru următorii parametri: indice de masă corporală $>28 \text{ kg/m}^2$, vârsta >50 ani, ALT >2 ori valorile normale și trigliceride $>1,7 \text{ mmol/l}$. Un astfel de scor identifică pacienții la care trebuie efectuată puncția biopsie hepatică. Dacă ar fi fost un număr suficient de mare de bolnavi evaluați

histopatologic, ar fi fost posibilă relația dintre nivelele malondaldehydei și gradul fibrozei hepatice.

Prezența creșterii malonaldehidei la pacienții cu steatohepatită nealcoolică poate fi marker al creșterii peroxidării lipidelor. Cu toate acestea, și în alte afecțiuni în care stresul oxidativ este implicat în patogeneză pot apărea nivele circulante ale produșilor de peroxidare lipidică. Astfel, autorii studiului au omis să precizeze comorbiditățile pacienților studiați. De asemenea, studiul ar putea fi continuat de o probă terapeutică cu un antioxidant, de exemplu acetilcysteina, care ar putea duce la corectarea nivelelor malondialdehidei, cel puțin la cei cu steatohepatită mai puțin severă histologic.

Demonstrarea prezenței markerilor stresului oxidativ crescut în sângele circulant are și semnificație practică, deoarece aceștia pot fi semnificativ implicați în producerea aterosclerozei și bolii cardiovasculare. Studii recente au demonstrat că bolnavii cu steatohepatită nealcoolică au prevalența semnificativ mai mare a sindromului metabolic și a rezistenței la insulină, ambele asociate cu ateroscleroza și boala cardiovasculară. Pacienții cu steatohepatită nealcoolică au nivele semnificativ mai mari ale produșilor de peroxidare lipidică în circulația sistemică în comparație cu pacienții obezi fără boală hepatică, nivele LDL-oxidate și ale TBARS fiind asociate independent cu rezistența la insulină. Astfel, bolnavii cu steatohepatită nealcoolică au susceptibilitate sistemică la stresul oxidativ sau la expuneri la factori oxidanți și inflamațori din mediul înconjurător și au risc mai mare de a dezvolta boală cardiovasculară.

NEFROPATIA ISCHEMICĂ ȘI STENOZA ATEROSCLEROTICĂ DE ARTERĂ RENALĂ

Leonida Gherasim

Articolul „Stenoza aterosclerotică a arterelor renale (nefropatia ischemică): dileme clinice și terapeutice“ redactat de Paul Gusbeth-Tatomir și colab. și publicat în actualul număr al revistei abordează o problemă relativ veche – HTA renovasculară prin ateroscleroza stenozantă de arteră renală, și o problemă relativ nouă – nefropatia ischemică. După cum remarcă autorii, stenoza de arteră renală aterosclerotică (SAR) se poate asocia cu două sindroame clinice: HTA secundară renovasculară și boala ischemică renală (nefropatia ischemică). Relațiile dintre cele două sindroame clinice merită câteva sublinieri.

Termenul de nefropatie ischemică (NI) – așa cum a fost definit inițial – se referă la condiția patologică rezultând din reducerea semnificativă a ratei filtrării glomerulare (RFG) (și disfuncție renală) produsă de stenoza (obstrucția), hemodinamic semnificativă, a fluxului sanguin în artera renală a unui rinichi solitar sau în ambele artere ale celor doi rinichi. Întrucât ateroscleroza arterelor renale produce frecvent ischemie renală cronică, nefropatia ischemică reprezintă un capitol al aterosclerozei stenozante de arteră renală.

Ischemia renală se găsește ca element comun în mai multe tipuri de afectări renale: în HTA renovasculară, infarctul renal, nefroangioscleroza hipertensivă, rinichiul ateroembolic; aceste condiții patologice se pot intrica cu NI, dar au aspecte morfologice, funcționale, clinice, evolutive și terapeutice complet diferite.

Nefropatia ischemică asociază, cel mai adesea, stenoza arterei renale, HTA (renovasculară) și grade diferite de insuficiență renală; foarte rar, stenoza de arteră renală se asociază cu insuficiența renală cronică (IRC), HTA fiind moderată sau chiar lipsind.

Deși stenoza aterosclerotică de arteră renală (SAR) este relativ frecvent diagnosticată, nefropatia ischemică este mult mai rară și rămâne deseori subdiagnosticată. Tehnicile moderne de explorare în caz de suspiciune de SAR – ultrasonografia Duplex, CT spirală, rezonanța magnetică nucleară (RMN) și angiografia renală selectivă – asigură diagnosticul corect, morfologic și funcțional, în toate cazurile. Rezultatele acestor explorări au evidențiat amploarea problemei: SAR s-ar găsi la 15-23% dintre pacienții cu boală coronariană și la aproape 50% dintre cei cu boală aterosclerotică periferică (BAP). Stenozele bilaterale semnificative de artere renale s-ar găsi la 57% dintre pacienții evaluați angiografic pentru BAP sau anevrisme de aortă. În general, prevalența leziunilor vasculare și severitatea SAR se asociază cu vârsta peste 50 ani, sexul masculin, prezența bolii aterosclerotice cu determinări variate (BAP, boală coronară, boală carotidiană) și nivelul creatininei serice peste 1,5 mg/dl.

Evoluția (SAR) către nefropatie ischemică și IR cronică este parțial cunoscută, unele cazuri de IRC în HTA renovasculară fiind atribuite strict hipertensiunii. Se apreciază că între 5-15% dintre cazurile de IRC sunt produse prin SAR și nefropatie ischemică, proporția fiind chiar mai mare pentru pacienții cu IRC terminală (ESRD) tratați prin dializă.

Aspectele morfologice și funcționale în nefropatia ischemică se suprapun, în parte, cu cele descrise în SAR. Rinichiul sau ambii rinichi afectați de ischemie tind să devină mai mici, scăzând cu peste 10% din mărimea inițială. Arterele renale și ramurile lor principale, unilateral sau bilateral, au leziuni aterosclerotice în diverse grade de evoluție, cu stenoze de peste 50%; la aproape 1/2 din pacienții leziunile sunt bilaterale și sunt fisurate sau ulcerate. De regulă, leziunile stenozante arteriale renale sunt progresive, fapt demonstrat angiografic, în studii seriate la 6-18 luni. La aprox. 15% din pacienți progresia se face rapid spre ocluzie arterială completă, explicând agravarea rapidă a insuficienței renale.

Progresia leziunilor aterosclerotice renale se asociază cu scăderea progresivă a RFG și a funcției renale. Factorii principali implicați în deteriorarea funcțională renală sunt: 1) progresia leziunilor stenozante, care realizează presiuni de perfuzie scăzută în aria subperfuzată; 2) leziunile asociate – relativ frecvente – de nefroangioscleroză hipertensivă; 3) asocierea cu leziunile renale ateroembolice (embolii colesterolice); 4) hipoperfuzia – intermitentă sau prelungită – realizată prin medicația antihipertensivă (inclusiv ACE-I). Așa cum remarcă autorii articolului din „Medicina Internă“, severitatea stenozei de arteră renală (de regulă proximală) se corelează slab cu nivelul funcției renale (exprimat prin clearance-ul la creatinină), iar intervenția de revascularizare

îmbunătățește relativ rar semnificativ funcția rinichiului ischemic. Aceste date sugerează că alți factori decât severitatea stenozei – factori parenchimotoși – contribuie la reducerea progresivă a funcției renale în SAR.

Tabloul clinic al NI este variat și asociază în grade diferite hipertensiune arterială și insuficiență renală. Nefropatia ischemică ar trebui suspectată în câteva situații clinice:

1. Insuficiență renală acută apărută în cursul tratamentului unei hipertensiuni, în special cu ACE-I;
2. Insuficiență renală progresivă, la un pacient cu hipertensiune renovasculară cunoscută;
3. Insuficiență renală, aparent neexplicată, la o persoană cu determinări aterosclerotice multiple (periferice, aortice, coronare, carotidiene) sau insuficiență renală inexplicabilă la o persoană vârstnică;
4. Edem pulmonar acut – adesea recurent – la un pacient cu insuficiență renală ușoară - moderată, neexplicat prin hipertensiune, boală coronară sau valvulopatie.

Majoritatea pacienților cu nefropatie ischemică au insuficiență renală cronică, HTA de grad variat, sediment urinar inactiv și proteinurie minimă. Diagnosticul corect presupune o investigație laborioasă, centrată pe algoritmul de diagnostic al HTA renovasculare.

Orientările terapeutice în nefropatia ischemică iau în considerare atât tratamentul HTA renovasculare, cât și nefroprotecția, prin metode de revascularizare și prin mijloace farmacologice. În general, revascularizarea prin angioplastie renală cu stent pe leziuni aterosclerotice renale dă rezultate mediocre pe valorile tensionale și mici pe funcția renală. În studiul lui Ramsey citat în articolul comentat, însumând 691 pacienți din 10 centre tratați prin angioplastie, la 19% dintre pacienți HTA a dispărut, la 51% HTA s-a ameliorat și a fost controlată medicamentos, iar la 30% TA a rămas nemodificată. Într-o metanaliză, care a comparat efectul angioplastiei cu tratamentul medicamentos, s-a subliniat că nu există un avantaj clar al angioplastiei față de terapia medicamentoasă asupra controlului tensional la 6 luni post angioplastie.

Ameliorarea funcției renale după angioplastia arterei renale este variabilă: moderată, modestă sau mică. Foarte mult depinde de selecția pacienților. Un beneficiu funcțional s-ar obține prin revascularizarea intervențională la pacienții cu funcție renală moderat afectată și nivel de activare importantă a sistemului renină-angiotensină, dar și la cei cu deteriorare recentă și abruptă a funcției renale sau accelerarea recentă a hipertensiunii arteriale. Revascularizarea chirurgicală are un risc major la bolnavii fragili cu NI și determinări aterosclerotice, de obicei extinse, și nu aduce beneficii funcționale renale, decât în foarte puține cazuri.

Succesul relativ limitat al revascularizării asupra HTA și efectul minim sau nesemnificativ asupra funcției renale în NI au ridicat întrebarea dacă tratamentul medicamentos nu reprezintă o alternativă (opțiune) preferată în SAR cu insuficiență renală. Întrebarea este cu atât mai legitimă, cu cât valorile creatininei serice peste 3 mg/dl reprezintă o limitare serioasă pentru administrarea de ACE-I sau blocanți ai receptorilor de Ag II (ARB), medicație considerată de elecție în HTA renovasculară. Riscurile administrării de ACE-I, pentru controlul tensiunii arteriale, îl reprezintă instalarea insuficienței renale acute sau agravarea bruscă a insuficienței renale, mai ales când sunt asociate și doze mari de diuretice. O astfel de situație sugerează, la un pacient cu SAR, prezența unor leziuni aterosclerotice stenozante renale bilaterale.

Deși SAR bilaterale reprezintă o contraindicație „clasică” pentru administrarea de ACE-I, totuși, așa cum subliniază autorii articolului din „Medicina Internă”, unele date recente arată că deteriorarea acută a funcției renale prin medicație reprezintă o eventualitate relativ rară sau un eveniment tranzitoriu. Ca și în cazul insuficienței renale din bolile renale primitive sau secundare, tratamentul cu ACE-I se însoțește de o creștere a valorilor creatininei serice, pe termen scurt, funcția renală stabilindu-se sau ameliorându-se într-un interval de luni. În prezent, administrarea de doze moderate de ACE-I, în combinație sau nu cu blocante de calciu și monitorizarea funcției renale și a TA, reprezintă o atitudine rezonabilă în HTA cu insuficiență renală din nefropatia ischemică. Folosirea de alte clase de antihipertensive (alfablocante, betablocante) este posibilă în asociere cu blocante de calciu sau ACE-I (ARB).

La pacienții la care s-a putut efectua revascularizarea (intervențională sau chirurgicală), aceasta are „un rol permisiv” pentru administrarea de ACE-I, în tratamentul de monitorizare a funcției renale și a TA.

Tratamentul cu ACE-I (ARB), eventual în combinație cu alte clase de antihipertensive reprezintă numai o parte a tratamentului pacienților cu SAR (cu sau fără NI). Controlul factorilor de risc cardiovascular este esențial, cu atât mai mult cu cât insuficiența renală este un element de ateroscleroză accelerată, iar SAR este o boală progresivă. Tratamentul dislipidemiei cu statine, controlul diabetului zaharat, încetarea fumatului și adaptarea alimentației la gradul disfuncției renale sunt măsuri care pot încetini deteriorarea funcției renale.

Stenoza aterosclerotică a arterei (arterelor) renale, hipertensiunea renovasculară și nefropatia ischemică reprezintă un continuu al bolii aterosclerotice, care în multe situații este de fapt o boală cu determinări (asimptomatice sau simptomatice) sistemice.

MARKERI NOI DE STRATIFICARE A RISCULUI ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE ST

Ruxandra Jurcuț, Eduard Apetrei, Mihaela Rugină, Ciprian Jurcuț¹,
Valentina Uscătescu, Tatiana Pușcariu, Aura Sălăgeanu²

REZUMAT

Studiile ultimilor ani au adus informații importante fiziopatologice, epidemiologice, prognostice și terapeutice la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA). Totuși, prognosticul acestor pacienți rămâne o problemă serioasă, iar îmbunătățirea stratificării riscului este asociată cu o spitalizare selectivă și un tratament optim adresat pacienților cu risc crescut. Este importantă identificarea pacienților la care la nivelul plăcilor vulnerabile există riscul de apariție a evenimentelor trombotice care să determine apariția evenimentelor coronariene acute. În acest sens, au fost propuși și validați în studii prospective o serie de markeri asociați unui prognostic nefavorabil la acești pacienți. Aceștia pot deveni un instrument util și neinvaziv de înțelegere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de biomarkeri, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită în SCA, se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute. De asemenea, o dată cu o mai bună stratificare a riscului este posibilă și ameliorarea deciziei terapeutice și, implicit, a evoluției pacienților cu SCA.

Cuvinte cheie: sindrom coronarian acut, inflamație, proteina C reactivă, peptid natriuretic, stratificare risc, strategie multimarker

¹Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. dr. C.C. Iliescu”

²Spitalul Militar Central

³Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie Cantacuzino, București

INTRODUCERE

Ultimii 20 ani au cunoscut evoluții cruciale în înțelegerea patogenezei aterosclerozei. Ipotezele patogenetice istorice au evoluat către concepte și paradigme complet noi, care integrează mulți factori în inițierea și evoluția bolii. Conform conceptelor actuale, procesele pivot în inițierea și progresia aterosclerozei sunt disfuncția endotelială și inflamația^{1,2,3}. În acest context, ateroscleroza și tromboza se constituie în două procese relativ interdependente, putând fi integrate în termenul de „aterotromboză“.

Prezentarea clinică a aterosclerozei coronariene include angina pectorală stabilă, ischemia silențioasă, angina instabilă, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă de cauză ischemică și moartea subită. Pentru mulți ani, în cadrul acestui continuum, angina instabilă a fost considerată un „sindrom“ intermediar între angina stabilă și infarctul miocardic. În ultimii ani, clarificarea unora dintre mecanismele sale fiziopatologice a condus la o nouă încadrare a fenomenelor ischemice, cu deplasarea accentului asupra entității „sindromelor coronariene acute“ (SCA) (Figura 1). În acest termen sunt cuprinse angina instabilă, infarctul miocardic cu, respectiv, fără supradenivelare de ST⁴.

În urma editării de ghiduri de management dedicate sindromelor coronariene acute fără supradenivelare de ST, recunoașterea crescândă a diagnosticului de angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI) a condus la o creștere a registrelor care însumează internări în unitățile coronariene a pacienților cu sindroame coronariene acute. Prognosticul acestor pacienți rămâne o problemă serioasă, iar îmbunătățirea stratificării riscului este asociată cu o spitalizare selectivă și un tratament optim

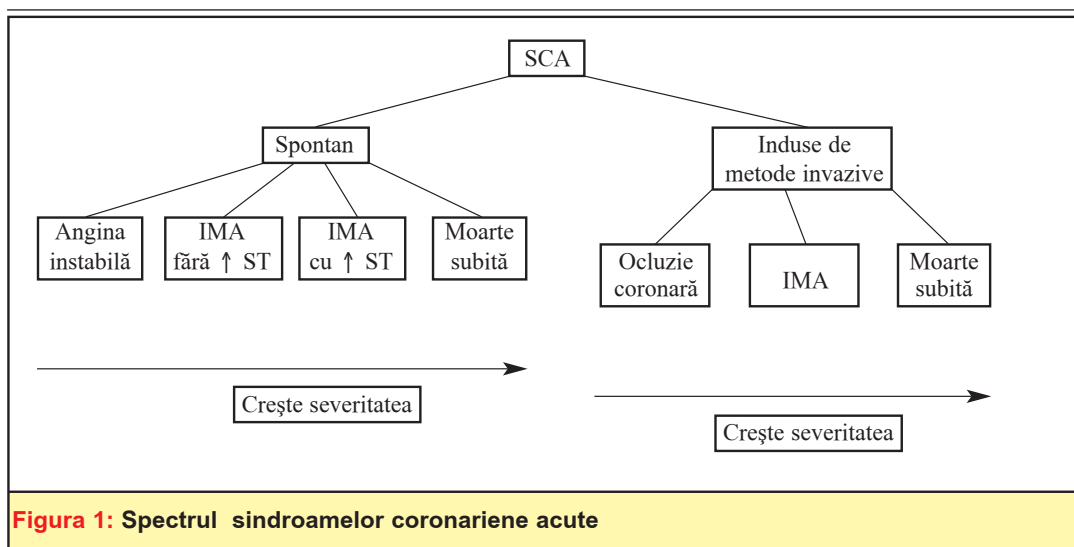
adresat pacienților cu risc crescut. Riscul cumulat pentru un eveniment ischemic în timpul fazei acute și a următoarelor 3 luni este de aproximativ 50%, probabil datorită timpului lung necesar „stabilizării“ plăcii⁴.

Pentru o stratificare optimă a riscului și un tratament patogenetic cât mai eficient este în primul rând necesară o foarte bună cunoaștere a mecanismelor care stau la baza instabilizării plăcii aterosclerotice înaintea momentului declanșării fenomenului coronarian acut. Astfel, evaluarea prognosticului pacienților cu sindroame coronariene acute se va baza pe alegerea unor markeri de risc pe baze patogenetice, ceea ce va ameliora și alegerea unor linii adecvate de tratament.

Este importantă identificarea pacienților la care la nivelul plăcilor vulnerabile există riscul de apariție a evenimentelor trombogene (rupтура plăcii, tromboza acută și vasoconstricția). La acești pacienți, sunt importanți și alți factori în afara caracteristicilor plăcii, cum ar fi: statusul procoagulant seric sau instabilitatea miocardului. Astfel, Naghavi et al.⁵ au propus conceptul de pacient vulnerabil, ca fiind pacientul la care se întâlnesc placa vulnerabilă, „sângele vulnerabil“ (concentrații crescute de factori protrombotici și proinflamatori) și „miocardul vulnerabil“ (susceptibil de a dezvolta aritmii fatale). Acești pacienți prezintă un risc de peste 5% la 1 an de dezvoltare a unui sindrom coronarian acut sau a unei morți subite coronariene.

STRATIFICAREA RISULUI – PRINCIPII DE BAZĂ

După diagnosticarea sindromului coronarian acut, următorul pas este acela de încadrare într-o clasă de risc (în funcție de probabilitatea de progresie la infarct miocardic sau de riscul vital), scopul final fiind acela



EVALUAREA RISCULUI ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE ST

de a alege strategia terapeutică optimă. O astfel de evaluare trebuie făcută încă de la internarea pacientului, pe datele clinice, electrocardiografice și biochimice disponibile. Este însă recomandată și reevaluarea pacienților în mai multe etape, în funcție de datele disponibile în momentele ulterioare.

Astfel, formele mai severe de boală coronariană se asociază cu vârsta înaintată și sexul masculin, precum și cu o evoluție mai defavorabilă. Și alți factori de risc tradiționali, cum ar fi tabagismul, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat se corelează cu o evoluție încărcată de evenimente cardiovasculare adverse.

Un factor important care grevează riscul ulterior al pacientului cu sindrom coronarian acut este reprezentat chiar de evoluția lui clinică. Astfel, repetiția manifestărilor ischemice, prezența anginei de repaus sau durată episoadelor anginoase, prezența fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă sunt toate elemente de prognostic nefavorabil⁶.

La rândul său, electrocardiograma de la internare, și apoi traseele electrocardiografice seriate sunt necesare în evaluarea completă a prognosticului. Astfel, pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care prezintă inversarea undei T, care la rândul lor au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare⁷.

Un rol foarte important, în special în urma studiilor ultimilor ani, îl au markerii biochimici care reflectă diverse procese fiziopatologice din cadrul sindroamelor coronariene acute în: markerii de leziune miocardică, markerii inflamatori, de disfuncție endotelială sau markerii protrombotici. Este dificil de prezentat o listă exhaustivă a acestor biomarkeri, dar în continuare vor fi trecuți în revistă cei mai importanți din punct de vedere patogenetic și prognostic.

Ecocardiografia poate și ea aduce date prognostice importante, ținând cont că funcția ventriculului stâng este un element important de prognostic la pacienții cu boală coronariană. După stabilizarea pacientului și înainte de externare, este utilă efectuarea unui test de efort, care aduce date suplimentare în evaluarea prognosticului pe termen mediu și lung. Testul de efort are în principal o înaltă valoare predictivă negativă⁸.

Cele mai directe informații asupra extensiei bolii coronariene le aduce însă coronarografia. Pacienții cu afectare multivasculară, la fel ca și cei cu stenoze multiple seriate sau stenoze ale trunchiului comun al arterei coronare stângi au un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse. Evaluarea coronarografică este cu atât mai importantă în contextul în care se preconizează un tratament prin revascularizare (intervențională sau chirurgicală).

În urma unui bilanț complet, care se efectuează în mai mulți timpi, individualizat, după internarea pacienților cu sindroame coronariene acute, Ghidul

Tabelul 1: Recomandări ESC pentru evaluarea riscului în SCA fără supradenivelare de ST

Markeri de risc trombotic (pentru riscul acut)	<ul style="list-style-type: none"> a. Durere toracică recurentă b. Subdenivelare de segment ST c. Modificări dinamice ale segmentului ST d. Nivel crescut de troponine cardiace e. Tromb prezent la coronarografie
Markeri ai unor suferințe primare (riscul pe termen lung)	<ul style="list-style-type: none"> B1: Markeri clinici <ul style="list-style-type: none"> a. Vârsta b. Istoric de infarct miocardic, by-pass coronarian, diabet, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială B2: Markeri biologici <ul style="list-style-type: none"> a. Disfuncție renală (creatinină serică crescută sau clearance creatinină scăzut) b. Markeri inflamatori, creșterea CRP, fibrinogen, IL-6 B3: Markeri angiografici <ul style="list-style-type: none"> a. Disfuncție de VS b. Extensia bolii coronariene

European de Management al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST⁹ a stabilit recomandările de evaluare a riscului prezentate în **Tabelul 1**.

Pe de altă parte, este din ce în ce mai utilizat pentru stratificarea riscului scorul TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), care a rezultat din combinarea a 7 variabile (**Tabelul 2**). Acest scor de risc poate prezice riscul pe termen scurt și lung¹¹, putând de asemenea identifica pacienții cu beneficiu optim al unui tratament cu inhibitori de GPIIB/IIIa sau al unui tratament invaziv precoce¹².

Markerii biochimici folosiți ca factori de prognostic la pacienții cu sindroame coronariene acute sunt proteine eliberate fie în urma injuriei miocitare, fie în urma proceselor care au loc la nivelul plăcii de aterom

Tabelul 2: Variabilele scorului de risc TIMI*

Vârsta >65 ani
Trei sau mai mulți factori de risc pentru boala coronariană
Stenoza coronariană >50% cunoscută
Denivelare de segment ST pe electrocardiograma de prezentare
Două sau mai multe episoade de angină în cele 24 ore anterioare
Utilizarea aspirinei în cele 7 zile anterioare
Nivel crescut al biomarkerilor cardiaci
*după Antman et al, 2000

active. Acești markeri trebuie să îndeplinească o serie de caracteristici¹³ pentru a putea fi utilizați în stratificarea riscului:

- posibilitate de standardizare și de control al variabilității măsurătorii
- independența față de factorii de risc stabiliți
- asociere cu endpointurile clinice în studii observaționale și trialurile clinice
- existența unor norme populaționale stabilite
- capacitatea de a ameliora puterea prognostică peste cea a factorilor de risc tradiționali
- generalizarea rezultatelor la diverse grupuri populaționale
- costuri acceptabile

MARKERII DE LEZIUNE MIOCARDICĂ

Evoluția impresionantă a paradigelor legate de sindroamele coronariene acute, dar mai ales evoluțiile tehnice privind măsurarea markerilor cardiaci din ultimele decade, au condus nu numai la o redefinire a infarctului miocardic (IM) acut, dar a condus și la extinderea rolului markerilor cardiaci în stratificarea riscului și deciziile de tratament.

Cu numai 10 ani în urmă, discuția despre biomarkerii cardiaci se limita la CK-MB, aspartat-aminotransferaza și lactat-dehidrogenaza. Aceste enzime sunt eliberate în contextul mionecrozei, și de aceea au fost utilizate în diagnosticul infarctului miocardic.

Standardul de aur al diagnosticului IM a fost pentru mai mulți ani dozarea CK-MB, izoforma cardiospecifică a CK. Totuși, dozarea CK-MB nu detectează toate necrozele miocardice. Acest lucru a fost dovedit în unele situații clinice cum ar fi bypassul aorto-coronarian pentru angina instabilă, la care biopsiile miocardice arătau necroze miocardice minore, neasociate însă cu o creștere a CK-MB seric, sau prin biopsii miocardice la pacienții care au suferit o moarte subită cu micronecroze miocardice neînsoțite de o creștere a CK-MB seric¹⁴.

Rolul CK-MB este în ultimii ani preluat de markeri biochimici cu specificitate și sensibilitate superioare pentru leziunea miocardică. Astfel, troponinele (T, I și C) sunt subunități ale complexului troponină – tropomiozină asociat cu filamentele subțiri miocitare, complex implicat în reglarea contracției musculare striate. Au fost dezvoltate teste cu anticorpi monoclonali, specifice pentru formele cardiace ale troponinelor. Utilizarea acestor teste sensibile și rapide poate identifica micronecrozele miocardice chiar atunci când diagnosticul de IM fusese exclus pe baza definiției clasice. Consecința firească a acestei evoluții a constituit-o adoptarea unei noi definiții a IM, prin consens a Societăților Europene și Americane de Cardiologie, în septembrie 2000¹⁵, definiție care subliniază utili-

tatea troponinelor cardiace ca marker preferat de necroză miocardică în contextul simptomelor de ischemie coronariană.

În comparație cu CK-MB, troponinele sunt mult mai sensibile în detectarea injuriei miocardice. Cinetica de eliberare a troponinelor T și I este similară – ambele sunt detectabile în ser la cca. 4-12 ore după debutul necrozei miocardice, și ating valorile maxime între 12 și 48 de ore de la debutul clinic al sindromului coronarian acut, în funcție de durata ischemiei și de eventuala prezență a reperfuziei¹⁶. Ca urmare, recomandările actuale includ o măsurare a troponinei la prezentarea pacientului, urmată de măsurări seriata la 8-12 ore după debutul simptomelor. Ambele forme de troponină prezintă nivele serice crescute câteva zile după evenimentul coronarian acut, cu observația că troponina I are un *clearance* mai rapid decât troponina T. Pe de altă parte, datorită timpului de înjumătățire relativ lung, nici unul dintre acești doi markeri nu sunt ideali pentru detectarea reinfarctizării.

Ca o observație, trebuie menționat că o proteină care este exprimată numai în viața fetală poate fi reexprimată în ser ca răspuns la o injurie tisulară, fiind astfel un marker mai puțin specific. În cazul troponinelor, TnI nu este exprimată fetal în țesuturi extracardiace, în timp ce izoforma cardiacă a TnT este exprimată fetal și în mușchiul scheletic, ceea ce poate conduce la o scădere a specificității determinării. În această situație intervine importanța celorlalți markeri de injurie miocardică și a tabloului clinic.

Măsurarea concentrației serice a troponinei este și un instrument predictiv puternic în ceea ce privește evoluția și stratificarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. Până în anul 2000, la adoptarea consensului de redefinire a IM, exista entitatea de angină instabilă cu creșterea troponinei T ca o clasă a anginei instabile. În acest context, Hamm et al. au demonstrat că frecvența evenimentelor cardiace adverse majore în timpul și după spitalizarea pentru angina instabilă este de 15% la pacienții cu troponina T pozitivă, față de doar 1,9% la pacienții cu troponina T negativă ($p = 0,003$)¹⁷.

Rezultatele acestui prim studiu au fost confirmate apoi pe loturi mari de pacienți, în studii care au investigat riscul de deces sau de IM non fatal pe termen scurt, mediu sau lung după un episod de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST. Astfel, trialul FRISC (Fragmin during Instability in Coronary artery disease) a observat o corelație strânsă între nivelul crescut de troponină și mortalitatea la 30 de zile și la 5 luni¹⁸, pentru ca datele publicate ulterior să confirme aceleași rezultate după o urmărire de până la 4 ani. Pentru troponina I, confirmarea a venit de la studiul TIMI IIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction), care a evidențiat o creștere a mortalității la 42 de zile la pacienții cu angină instabilă și troponină I pozitivă

la prezentare, creșterea riscului fiind proporțională cu nivelul troponinei I inițial¹⁹.

O meta-analiză publicată de Ottani et al.²⁰ în 2000, care a luat în calcul rezultatele a 12 trialuri publicate pe o perioadă de 8 ani a arătat că o creștere a troponinelor conduce la un risc relativ de infarct miocardic sau deces la 30 de zile de 2,86 (95% CI, 2,35-3,47; $p < 0,0001$) la pacienții cu supradenivelare de ST, și de 4,93 (95% CI, 3,77-6,45, $p < 0,0001$) la pacienții fără supradenivelare de ST. Această analiză a arătat astfel capacitatea troponinelor de a detecta necroza miocardică în absența supradenivelării de ST, și de a alege pacienții cu risc înalt din ambele categorii.

Markerii inflamatori

Numeroase observații fiziopatologice au condus la formularea ipotezei privind ateroscleroza ca răspuns la injurie²¹⁻²⁴. Aceasta propunea denudarea epitelială ca prim pas în ateroscleroză. Cea mai recentă formulare a ipotezei înlocuiește denudarea cu disfuncția endotelială. Dar oricare ar fi procesul de inițiere, fiecare leziune caracteristică aterosclerotică reprezintă un anumit stadiu al unui proces inflamator arterial, ceea ce îl îndreptățește pe Russel Ross să scrie în 1999 în primele rânduri ale articolului său „Ateroscleroza este o boală inflamatorie”²⁵. Acest proces complex care se petrece la nivel vascular, pentru a transforma placa aterosclerotică în placă vulnerabilă este răspunsul la factorii de risc tradiționali care conduc într-un prim timp la disfuncție endotelială. Scăderea concentrației celulare a NO, creșterea eliberării locale de radicali liberi de oxigen, creșterea nivelului de LDL-oxidat sunt câțiva dintre *triggerii* disfuncției endoteliale care conduc la declanșarea cascadei inflamatorii la acest nivel.

Odată cu activarea celulelor endoteliale, creșterea expresiei moleculelor de adeziune de diverse tipuri (selectine E și P, VCAM-1, ICAM-1) promovează aderența monocitelor la endoteliu. La rândul său, expresia acestor molecule de adeziune, elemente pivot în fenomenele ce conduc la instabilitatea plăcii, sunt induse de citokine proinflamatorii cum ar fi IL-1-beta, TNF-alfa, reactanți de fază acută de tipul proteinei C reactive, nivelul crescut de LDL-oxidat sau creșterea expresiei CD40L preluată de receptorii membranari de tip CD40²⁶⁻²⁸. Imediat după adeziunea la endoteliu, are loc transmigrarea monocitară, și diferențierea lor în macrofage sub acțiunea proteinei chemotactice monocitare (MCP-1), și a factorului de stimulare a coloniilor monocitare (M-CSF). Macrofagele care exprimă receptori membranari de tip scavenger vor începe să internalizeze particule lipoproteice, fenomen ce conduce la formarea celulelor spumoase, care la rândul lor reprezintă surse de secreție locală pentru citokinele proinflamatorii ce mențin procesul activ.

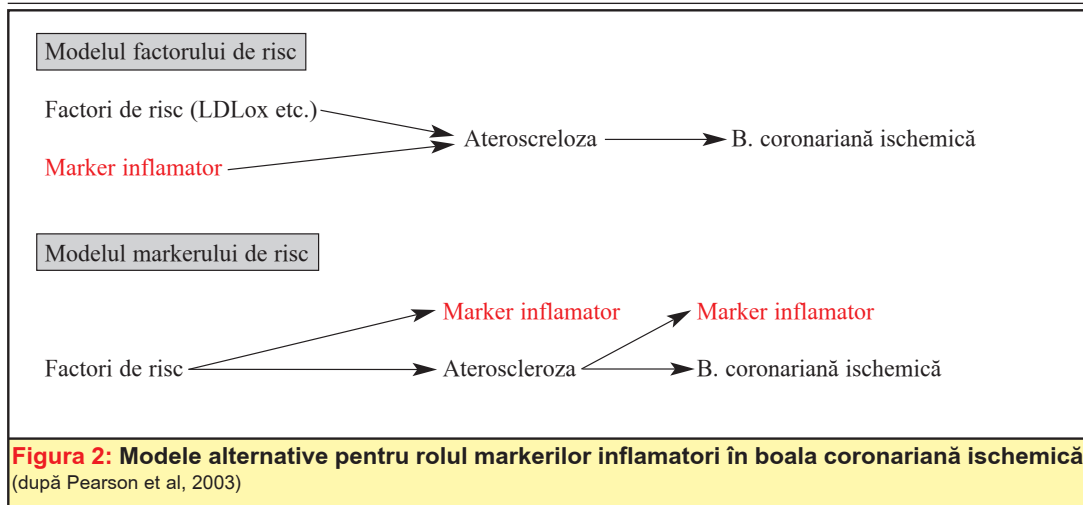
Numeroase studii recente au arătat că macrofagele, limfocitele T și, în mai mică măsură, celulele spumoase derivate din celule musculare netede vasculare, produc o varietate de enzime numite metaloproteineaze care degradează matricea extracelulară (*matrix degrading neutral metalloproteinases*) – MMP. Acestea sunt capabile să degradeze practic toate componentele matriceale²⁹. Ele reprezintă o familie de proteaze înrudite structural, produse de diverse celule mezenchimale și implicate în reglarea *turn-over*-ului matriceal. MMP sunt produse sub forma unei proenzime (pro-MMP), și necesită activare extracelulară pentru a ajunge în formele catalitice active. Activarea pro-MMP poate fi realizată in vitro de proteaze, cum ar fi: plasmina (co-secretată de către macrofage), tripsina, tripsina și chimaza mastocitare, citokine, lipide oxidate, radicali liberi de oxigen, stres mecanic, trombina și integrine³⁰.

Evidențele clinice legate de acest proces sunt reprezentate de creșterea nivelelor circulante ale markerilor inflamatori în cadrul bolii vasculare aterosclerotice, cu precădere în condiții de instabilitate (ex. fibrinogen, proteina C reactivă, amiloid seric A31, interleukina-632, TNF- α , proteina plasmatică asociată sarcinii – PAPP-A33, moleculele de adeziune leucocitară: ICAM-1, VCAM, selectine³⁴ s.a.). Rolurile fiecăreia dintre aceste molecule este extrem de complex în cascada de evenimente de la nivelul plăcii de aterom. Se poate lua ca exemplu PAPP-A, care este o matrixmetaloproteinază, ligand de zinc, inițial descrisă în plasma femeilor gravide, dar și la nivelul plăcilor aterosclerotice complexe. Numeroase dovezi sprijină rolul prognostic al PAPP-A, ca factor independent de risc la pacienții cu angină instabilă, indiferent de nivelul altor markeri de necroză miocardică sau de inflamație³⁵. Această teorie este sprijinită și de studii epidemiologice care au demonstrat implicațiile prognostice ale creșterii markerilor inflamatori circulanți, în corelație cu studiile fiziopatologice descrise anterior.

Proteina C reactivă (CRP) a fost cea mai extensiv studiată dintre toți posibii markeri inflamatori³⁶. Produsă în ficat, ca răspuns la interleukina-6, CRP este un reactant de fază acută care a fost inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv” al inflamației vasculare. Modelele alternative reprezentând posibila relație între marker și procesul subiacent (factor vs marker de risc) sunt schematizate în **Figura 2**. Studiile ultimilor ani au adus însă dovezi bogate în sprijinul ideii că CRP joacă de fapt un rol activ în aterogeneza.

Astfel, CRP exercită asupra endoteliului o multitudine de efecte care favorizează fenotipul proinflamator și proaterogen. De exemplu, CRP scade expresia endotelială a NO sintetazei (eNOS) și destabilizează ARNm pentru eNOS, având astfel ca rezultat scăderea eliberării bazale și stimulate a NO la nivel endotelial³⁷.

REFERATE GENERALE



De asemenea, CRP stimulează sinteza de endotelină-1 și interleukina-6, stimulează sinteza moleculelor de adeziune și a MCP-1, astfel stimulând aderența la endotelium a monocitelor și diferențierea lor în macrofage³⁸. În ultimul an s-au menționat în literatură și date privind rolul CRP de a facilita apoptoza celulelor endoteliale și de a inhiba angiogeneza (Verma et al, date nepublicate, 2003, cf 32), precum și de a crește semnificativ expresia NF-κB, un factor transcripțional cheie în procesul de aterogeneză.³²

Numeroase studii epidemiologice mari efectuate atât la indivizi sănătoși, cât și la pacienți cu sindroame coronariene acute au dovedit rolul CRP ca predictor independent puternic al evenimentelor cardiovasculare adverse.³⁹⁻⁴⁶ Legătura dintre CRP și patogenia sin-

droamelor coronariene acute este studiată deja de 2 decenii⁴⁷, dar un studiu de referință este cel al lui Liuzzo et al⁴⁸, în care s-a dovedit pentru prima dată că pacienții cu angină instabilă care au prezentat valori crescute a CRP (>3 mg/l) și ale serum amiloidului A au un risc crescut de deces, IMA și necesitate de revascularizare miocardică față de pacienții cu CRP scăzut⁴⁹ (**Figura 3**). Investigatorii studiului TIMI au arătat că această creștere a riscului cardiovascular prezisă de valori ridicate ale CRP este prezentă încă de la 14 zile de la debutul SCA⁵⁰. Același studiu a adus informații despre valoarea predictivă însumată a CRP și a troponinei, fiind practic primul studiu care se înscrie în ideea unei strategii multimarker de predicție în sindroamele coronariene acute. În studiul CAPTURE

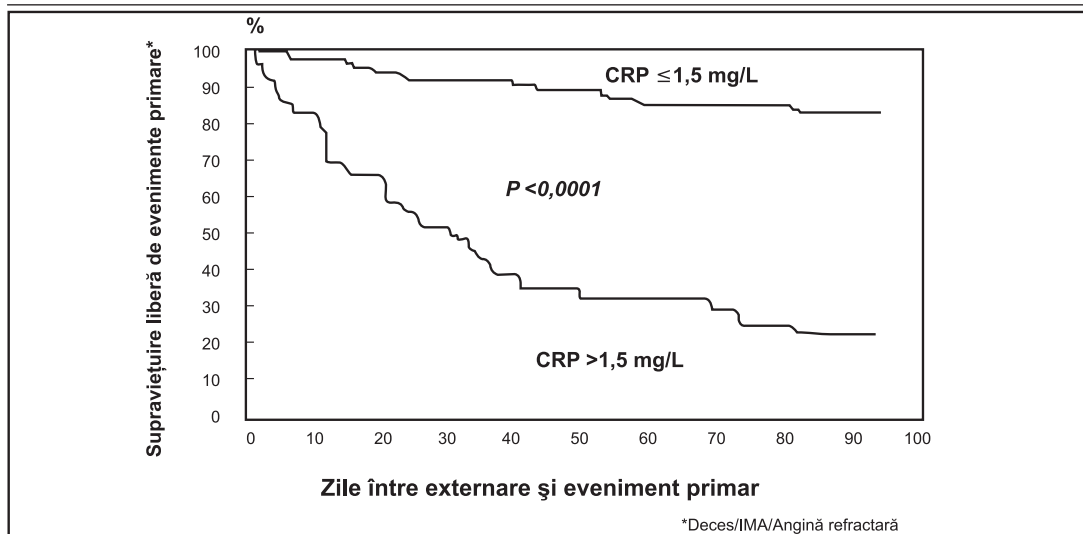


Figura 3: Valoarea prognostică a nivelului CRP pentru sindroamele coronariene acute
(după Ferreiros et al, 1999)

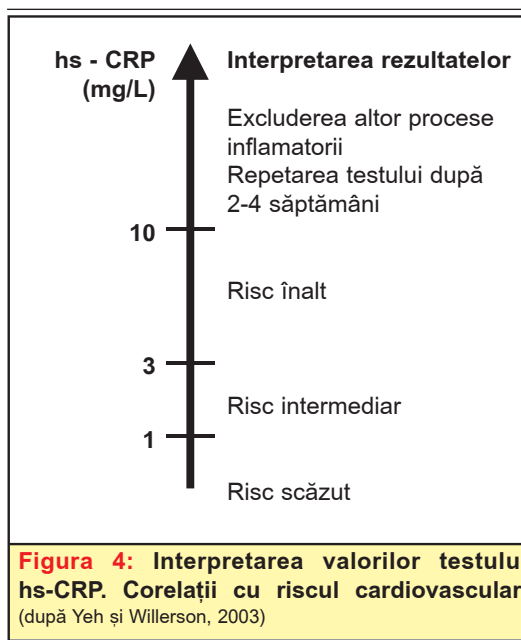
(Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standard treatment) rezultatele au arătat că, deși doar măsurarea troponinei are valoare pentru stabilirea prognosticului la 72 ore, CRP este și el alături de troponină un factor de prognostic independent pentru evenimentele cardiovasculare la 6 luni⁵¹. Valoarea prognostică a creșterii CRP la pacienții cu sindroame coronariene acute se menține însă până la câțiva ani de urmărire, așa cum s-a arătat pe lotul din trialul FRISC, după o perioadă de urmărire de până la 37 luni⁵².

Un studiu efectuat în clinica noastră a arătat o corelație bună între nivelul proteinei C reactive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST și valorile scorului TIMI de stratificare a riscului în angina instabilă⁵³. De asemenea, am putut dovedi utilitatea proteinei C reactive ca marker de prognostic pe termen mediu (până la 6 luni) la pacienții cu sindroame coronariene acute și sindrom metabolic, la care însumarea celor două elemente (CRP crescută și criterii definitorii pentru sindromul metabolic) conduce la o creștere a riscului relativ la 3,15 (interval de confidență 2,11-5,89, $p < 0,001$), față de $RR = 1,5$ în prezența doar a sindromului metabolic sau $RR = 2,06$ în prezența numai a CRP crescute⁵⁴.

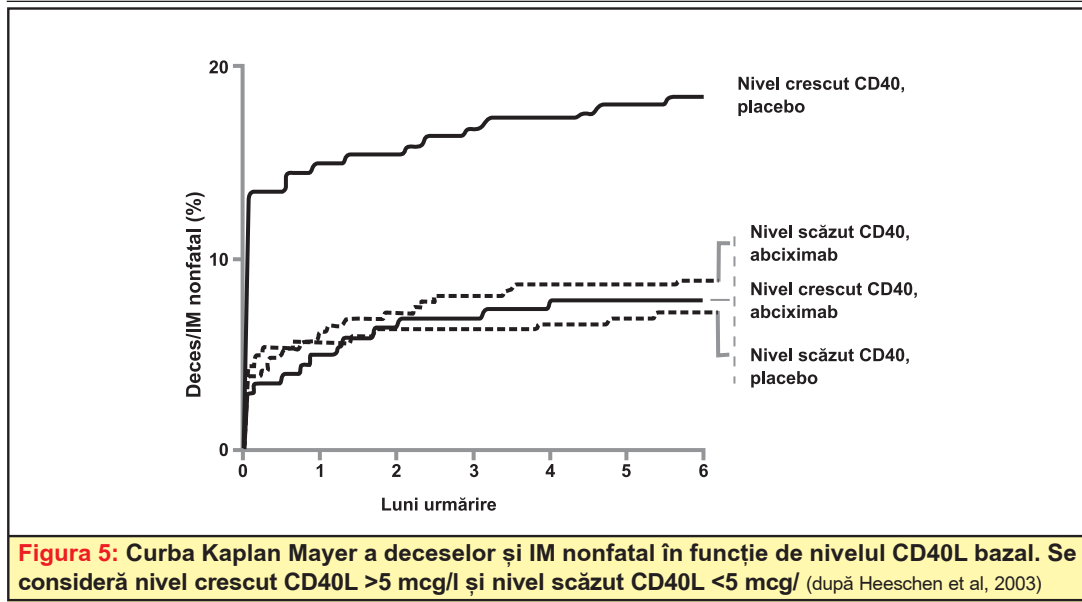
Echipa Monaco et al⁵⁵ a comparat implicația markerilor inflamatori la pacienții cu angină instabilă versus pacienții cu arteriopatie periferică, depistând o asociere a markerilor inflamatori cu persistența instabilității simptomatologiei coronariene, dar nu cu extensia anatomică a afectării vasculare.

Rămâne întrebarea dacă proteina C reactivă a adunat suficiente dovezi pentru a fi introdusă în practica de stratificare a riscului în ghidurile de management în sindroamele coronariene acute. Un răspuns important la aceasta întrebare a venit în anul 2003, prin publicarea unei declarații științifice de către American Heart Association și Center for Diseases Control and Prevention¹³. Astfel, declarația subliniază că, dintre markerii inflamatori, dovezile actuale sprijină introducerea în practica clinică doar a CRP, și anume a testării de tip high sensitivity (hs - CRP), exprimat în mg/l. Practic, implicația prognostică a măsurării CRP este sintetizată de **Figura 4**⁵⁶.

Declarația AHA/CDC susține utilizarea testării hs - CRP în sindroamele coronariene acute sau după intervențiile percutane coronariene, atât pentru stratificarea riscului pacienților, cât și pentru stabilirea intervențiilor optime de prevenție secundară. Totuși, se precizează că rolul CRP în acest domeniu rămâne limitat, deoarece terapiile de prevenție secundară a evenimentelor cardiovasculare este clar stabilită, și utilizarea lor este puțin modificată de utilizarea a noi markeri de risc. În orice caz, în acest Scientific Statement, recomandarea de determinare a hs - CRP la pacienții cu SCA este de clasa II a, cu nivel de evidență B.



Complexul de semnalizare CD40/CD40L a fost inițial identificat la nivelul limfocitelor T și B și de atunci multiple dovezi au implicat sistemul CD40/CD40L în procesele inflamatorii cronice severe, inclusiv ateroscleroza.^{57,58} Astfel, CD40 reprezintă o proteină membranară de 50 kDa, membră a familiei de receptori membranari pentru TNF, iar CD40L este o proteină de 39 kDa din familia TNF. Ambele proteine sunt coexprimate de către toate celulele implicate în ateroscleroză, cum ar fi limfocitele T activate, macrofagele, celulele endoteliale, celulele musculare netede. Prin studii imunohistochimice, prezența diadei de semnalizare CD40/CD40L a fost evidențiată în plăcile aterosclerotice atât de tip „fatty streak”, cât și în stadiile avansate, precum și în plăcile cu caractere de vulnerabilitate.^{59,60} Din studii recente rezultă că unul dintre *triggerii* principali ai expresiei complexului CD40/CD40L este reprezentat de către LDL oxidat. La nivelul celulelor endoteliale, semnalizarea CD40 stimulează producția de radicali liberi de oxigen și astfel, antagonizează sinteza endotelială de NO, promovând astfel disfuncția endotelială⁶¹. Atât la nivelul celulelor endoteliale, cât și al celulelor musculare netede vasculare, stimularea CD40 induce expresia moleculelor de adeziune de tipul selectinelor, ICAM-1 sau VCAM-1, stimulând astfel, după cum s-a descris anterior, recrutarea monocitelor și diferențierea macrofagelor la nivelul plăcii aterosclerotice⁶². Legarea CD40L la receptorul CD40 are, pe lângă toate aceste efecte complexe, și rolul de stimula sinteza de către celulele din placa de aterom a matrixmetaloproteinazelor (clasele 1, 8 și 13) care provoacă degradarea acoperișului fibros al plăcii, precum și creșterea expresiei factorului



tisular de către celulele endoteliale și celulele musculare netede, crescând astfel potențialul trombogen al plăcii de aterom⁶³. Este foarte interesant de menționat că sCD40L conține o secvență KGD, cunoscută ca fiind un locus specific de legare a integrinei plachetare GPIIb/IIIa. Astfel, există studii care demonstrează că CD40L este un ligand GPIIb/IIIa și un agonist plachetar necesar pentru stabilitatea trombilor arteriali⁶⁴. Importanța acestei observații constă, evident, în implicațiile sale terapeutice pentru utilizarea inhibitorilor de GPIIb/IIIa.

Importanța prognostică a determinării serice a activității acestui complex de semnalizare se bazează pe evidențierea existenței unei forme circulante, numită sCD40L (fracțiune solubilă a CD40L), derivată primar din trombocitele activate, cu activitate biologică prezentă. Astfel, studiul lui Heeschen et al publicat în 2003 a arătat că sCD40L este un marker biochimic important la pacienții cu sindroame coronariene acute, și că nivele crescute ale acestei proteine circumscriu un subgrup de pacienți cu risc înalt de evenimente cardiovasculare adverse⁶⁵. În studiul citat, care a inclus aproape 2000 de pacienți, sCD40L s-a dovedit un marker prognostic puternic și independent de valoarea troponinei, a CRP, TNF alfa și sICAM-1 (**Figura 5**). În același studiu, pe un model Cox de regresie multivariată, troponina T, CRP și sCD40L au oferit informații prognostice independente și incrementale, o nouă dovadă a utilității unui model de risc care să includă mai mulți markeri de risc.

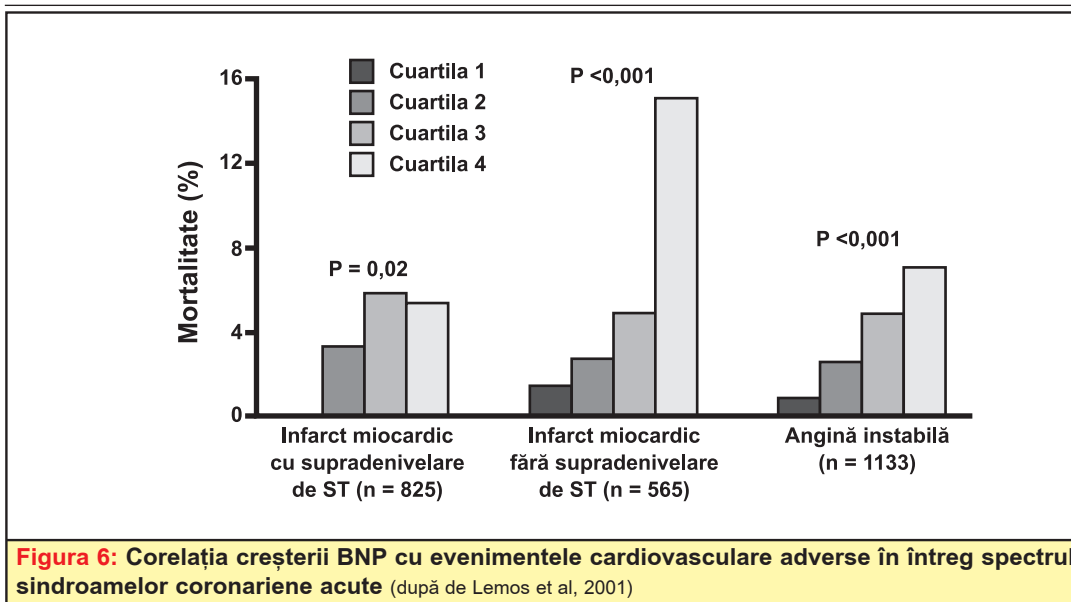
Importanța acestui substudiu din CAPTURE constă de asemenea și în informațiile aduse despre valoarea terapeutică a abciximabului, indicând ca posibilă cale de acțiune a acestuia blocarea legării sCD40L la

receptorii săi membranari de la nivelul plăcii aterosclerotice. Astfel, dacă nivelul troponinelor la acești pacienți reflectă capacitatea și tendința trombului coronarian de a emboliza cu formarea de micronecroze, sCD40L crescut în sindroamele coronariene acute pare să reflecte activitatea inflamatorie protrombotică a plăcii vulnerabile cu recrutare și activare plachetară consecutivă.

Markerii de stres hemodinamic

BNP (brain natriuretic peptide) este un neurohormon peptidic alcătuit din 32 de aminoacizi, sintetizat la nivelul miocardului ventricular și eliberat în circulație ca răspuns la dilatarea ventriculară și la supraîncărcarea de presiune a cordului⁶⁶. Acțiunile acestui neurohormon constau în natriureză, vasodilatație, inhibiție a axului renină-angiotensină-aldoosteron și a activității simpatice. Este un fapt cunoscut că BNP are valori crescute în insuficiența cardiacă, și măsurarea sa a fost deja introdusă în ghidul de management al insuficienței cardiace ca metodă diagnostică. BNP este produs ca un prohormon, care este apoi clivat la capătul N-terminal pentru a produce BNP și peptidul N-terminal proBNP (NT-proBNP). Atât BNP, cât și NT-proBNP sunt utile în diagnosticul insuficienței cardiace și se corelează cu statusul funcțional la pacienții cu disfuncție ventriculară.

După descrierea impactului creșterii BNP la pacienții cu insuficiență cardiacă, mai multe studii s-au focalizat asupra implicațiilor clinice ale activării neurohormonale în sindroamele coronariene acute. Începând cu infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST, s-a observat că nivelul seric al BNP crește rapid în primele 24 ore după infarct, pentru ca apoi să aibă tendința la stabilizare⁶⁷. Pacienții cu infarcte mari

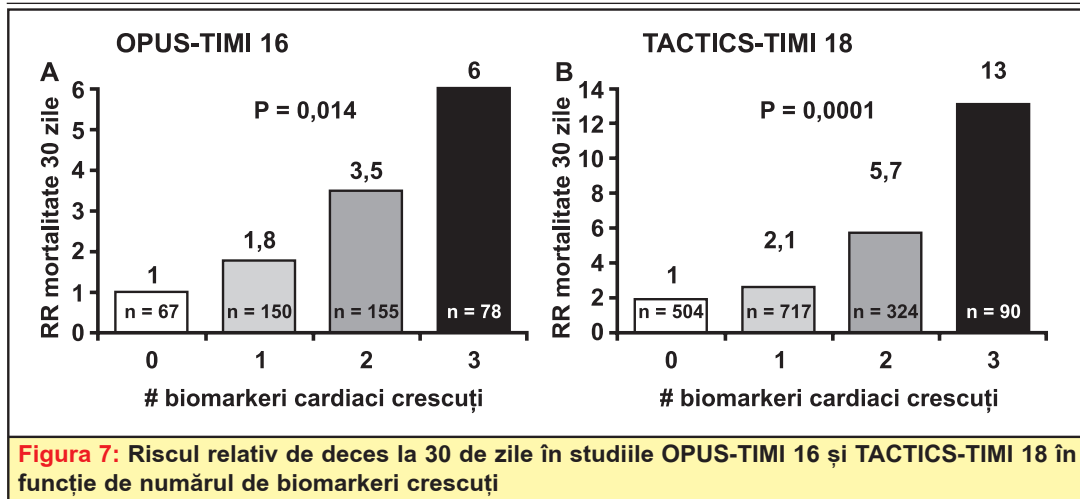


pot prezenta un al doilea vârf al concentrației de BNP în a 5-a zi după IMA, reflectând probabil procesul de remodelare care are loc⁶⁸. Mai recent, aplicația ca marker de prognostic a BNP a fost extinsă și la sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de ST. Astfel, un substudiu ce a inclus 2525 pacienți din trialul OPUS-TIMI16 (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes) a măsurat nivelul BNP în medie la 40 de ore după sindromul coronarian acut⁶⁹. Rata de deces și insuficiența cardiacă la 10 luni după primul episod de SCA fără supradenivelare de ST a fost crescută proporțional cu nivelul BNP. Aceasta asociere a fost observată pe întreg spectrul de sindroame coronariene acute **Figura 6**.

În urma efectuării de analize multivariate, s-a arătat că asocierea BNP cu mortalitatea este independentă de vârstă, funcție renală, insuficiență cardiacă, subdenivelarea ST, troponina I și nivelul de CRP. Aceleași observații s-au făcut și în legătura cu NT-proBNP,⁷⁰ ale cărui valori măsurate la internare se corelează puternic cu mortalitatea pe termen lung în mod independent față de aceiași factori. O observație interesantă a fost adusă de studiul lui Omland et al⁷¹, care a avut meritul de a efectua ecocardiografia de rutină la toți pacienții cu SCA la care s-a determinat NT-proBNP. Astfel, acest studiu răspunde problemei legate de asocierea BNP cu mortalitatea în SCA prin intermediul disfuncției ventriculare. Studiul a arătat că valoarea prognostică a NT-proBNP în SCA-NSTE este independentă de clasa Killip sau de fracția de ejeție a ventriculului stâng la intrarea în studiu a pacienților.

Spre deosebire de troponine sau de CK-MB, BNP este un hormon de contrareglare care joacă un rol activ în răspunsul cordului la injuria ischemică. El crește și în absența necrozei miocardice, reflectând mărimea și severitatea injuriei ischemice. Astfel, într-un model animal de infarct miocardic, marcarea cu antiser anti-BNP a fost mai intensă în miocitele supraviețuitoare și la periferia zonei de necroză miocardică⁷². S-a observat, de asemenea, că nivelul BNP este crescut tranzitor și după angioplastia coronariană percutană neocomplăcată, la care nu au avut loc modificări ale presiunii telediastolice în ventriculul stâng⁷³. În plus, există și date privind creșterea rapidă și tranzitorie a BNP după efort la pacienții cu boală coronariană, proporțional cu teritoriul ischemic⁷⁴. Toate aceste observații sugerează că ischemia tranzitorie conduce la o creștere a stresului parietal și induce sinteza de BNP și eliberarea sa proporțional cu mărimea ischemiei.

Două studii foarte recente aduc date suplimentare privind utilitatea testării BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute, sau, mai generic, în evaluarea la prezentarea pacienților cu durere toracică acută. Astfel, Bassan et al⁷⁵ a arătat că o valoare a BNP >100 pg/ml a fost prezentă la 70% dintre pacienții cu durere toracică fără supradenivelare de ST care au dezvoltat apoi infarct miocardic. Deși are sensibilitate și specificitate modeste pentru diagnosticul de infarct miocardic, testarea BNP poate orienta diagnosticul către originea cardiacă a durerii, putând și prezice riscul de mortalitate cardiovasculară la această categorie de pacienți. De asemenea, Schnabel et al⁷⁶ raportează date privind valoarea prognostică a N-BNP și proteinei C reactive la pacienții cu angină stabilă și instabilă incluși în studiul AtheroGene. La acești pacienți, cu boală coro-



mariană stabilă sau instabilă, nivelul seric crescut al N-terminal BNP s-a asociat cu o creștere a riscului de mortalitate cardiovasculară.

Rămâne întrebarea dacă este suficient dovedită necesitatea unei măsurări de rutină a BNP la pacienții cu sindroame coronariene acute. Reamintind criteriile enunțate inițial în ceea ce privește caracteristicile unui marker pentru ca el să fie util clinic, observăm că BNP îndeplinește mare parte dintre ele. Rămâne însă, de studiat care sunt valorile limită optime pentru interpretare clinică, precum și care sunt implicațiile terapeutice la subgrupul de pacienți cu sindroame coronariene acute și creșterea a BNP seric.

STRATEGIA MULTIMARKER – ESTE ACEASTA SOLUȚIA ÎN STRATIFICAREA RISCULUI ?

După cum s-a prezentat anterior, fiecare dintre acești 3 markeri de prognostic în sindroamele coronariene acute – troponina, CRP și BNP – oferă informații prognostice semnificative la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. Studii recente se concentrează pe găsirea unei strategii care să îmbine utilitatea acestor parametri. Astfel, James et al⁷⁷ au arătat într-un substudiu al trialului GUSTO că o combinație a NT-proBNP cu *clearance*-ul la creatinină, nivelul seric de troponina T și CRP conduce la o mai bună stratificare a riscului în SCA decât fiecare dintre ele separat. Sabatine et al⁷⁸ au verificat și ei valoarea acestei strategii la pacienții din trialurile OPUS-TIMI 16 și TACTICS-TIMI 18, dovedind încă o dată că măsurarea simultană a troponinei, CRP și BNP în sindroamele coronariene acute aduc informații prognostice importante care se însumează (Figura 7). Astfel, folosind o strategie multimarker simplu de efectuat încă de la internarea pacienților, prin care pacienții pot fi clasificați pe baza numărului de biomarkeri crescuți,

clincienii pot stratifica riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare adverse atât pe termen scurt, cât și lung. Alți biomarkeri, cum ar fi sCD40L, metaloproteinazele, mieloperoxidazele, markerii de coagulare sau de disfuncție endotelială, ar putea fi adăugați biomarkerilor existenți în această paradigmă dacă se arată că aduc informații suplimentare independente. Această abordare a stratificării riscului va fi cu siguranță perfecționată de strategii de genomică și proteomică pentru descoperirea a noi markeri de risc.

Trebuie însă amintite și limitele acestei strategii. În primul rând nu trebuie uitat că riscul relativ conferit de fiecare biomarker diferă, de asemenea tipul de eveniment advers cu care se asociază. De exemplu, pentru BNP sau NT-proBNP există dovezi solide care le asociază cu mortalitatea, dar mai puțin cu recurența evenimentelor ischemice. În al doilea rând, valoarea practică esențială a markerilor în această strategie constă în importanța lor în luarea unei decizii terapeutice. Nu există suficiente date în acest sens pentru a lega cu precizie fiecare dintre acești markeri de un anumit tip de tratament, cu excepția troponinelor⁷⁹.

CONCLUZII

Aplicația clinică a biomarkerilor cardiaci în SCA nu mai este doar una de stabilire sau respingere a diagnosticului de necroză miocardică. Ca o urmare a studiilor ultimilor ani, înțelegerea noastră asupra markerilor cardiaci i-a transformat într-un instrument util și neînvațiv de înțelegere a cauzelor și de predicție a evoluției sindroamelor coronariene acute. Deoarece există diferite tipuri de biomarkeri, fiecare dintre ei reflectând o cale patogenică diferită în SCA, se consideră logică stabilirea unei strategii multimarker în evaluarea riscului pacienților cu sindroame coronariene acute, precum și în ameliorarea deciziilor terapeutice la acești pacienți.

Bibliografie

- 1 Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ, Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 Suppl 2: SII5-9
- 2 Ross R, Atherosclerosis —an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
- 3 Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Card* 2003; 41(4): 7S-14S
- 4 Theroux P, Willerson JT, Armstrong PW, Progress in the Treatment of Acute Coronary Syndromes. A 50-Year Perspective (1950-2000), *Circulation* 2000; 102:IV2-IV13
- 5 Naghavi M, Libby P, Falk E et al, From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies, *Circulation* 2003; 108:1664-1672
- 6 Campbell RWF, Turpie AGG, Masei A et al, Management strategies for a better outcome in unstable coronary disease. *Clin Cardiol* 1998; 21:314-322
- 7 Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G et al, The Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002; 23:41-49
- 8 Wilcox I, Freedman SB, Allman KC et al, Prognostic significance of a pre-discharge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:677-683
- 9 Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al, Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-1840
- 10 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al, The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-842
- 11 Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE. Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short and long term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) trial. *Am J Cardiol*, 2000; 90:922-926
- 12 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al, Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban, *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887
- 13 Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical Practice and Public Health Practice. A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511
- 14 Gotlieb AI, Freeman MR, Salerno TA, Lichtenstein SV, Armstrong PW. Ultrastructural studies of unstable angina in living men. *Mod Pathol* 1991; 4:75-80
- 15 The Joint European Society/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969
- 16 Newby KL, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk stratification tool in non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:31S-36S
- 17 Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W et al. The prognostic value of troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327:146-150
- 18 Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657
- 19 Antman EM, Tansjjevic MJ, Thompson B et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-1349
- 20 Ottani F, Galani M, Nicolini FA et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140:917-927
- 21 Ross R, Glomset JA, Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of the smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis, *Science* 1973, 180:1332-9
- 22 Ross R, Glomset JA, The pathogenesis of atherosclerosis, *N Engl J Med* 1976, 295:369-77, 420-5
- 23 Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis: an update, *N Engl J Med* 1986, 314:488-500
- 24 Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature* 1993, 362:801-9
- 25 Ross R, Atherosclerosis —an inflammatory disease, *N Engl J Med* 1999, 340:115-26
- 26 Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2002; 95: 89-100
- 27 Kaplanski G, Martin V, Fabrigoule M, et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood.* 1998; 92:1259-1267
- 28 Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001;89:1092-1103
- 29 Galis ZS, Sukhova GK, Lark MV, Libby P, Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques, *J Clin Invest* 1994, 94:2493-2503
- 30 Nagase H, Activation mechanisms of matrix metalloproteinases, *Biol Chem* 1997, 378:151-160
- 31 Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al, The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina, *N Engl J Med* 1994, 331:417-424
- 32 Ikeda U, Ito T, Shimada K, Interleukin-6 and acute coronary syndrome, *Clin Cardiol* 2001, 24:701-4
- 33 Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT et al, Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 2001, 345:1022-9
- 34 Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al, Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Circulation* 1997; 96:4219-25
- 35 Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes. Comparison With Markers of Systemic Inflammation, Platelet Activation, and Myocardial Necrosis, *J Am Col Cardiol* 2005; 45:229-237
- 36 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD et al, New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2003; 108: 1917-1923
- 37 Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919.
- 38 Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890-1896
- 39 Blake GJ, Ridker PM, C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37S-42S
- 40 Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98: 731-3.
- 41 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9

REFERATE GENERALE

- 42 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7
- 43 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43
- 44 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
- 45 Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5
- 46 Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204
- 47 De Beer FC, Hind CR, Fox KM et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47:239-243
- 48 Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424
- 49 Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999;100(19):1958-63
- 50 Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1460-5.
- 51 Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-42.
- 52 Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47
- 53 Jurcut R, Gavrilă A, Rugina M, Puscaariu T, Uscatescu V, Mihailescu M, Apetrei E, Inflammation and endothelial dysfunction - correlations with with TIMI risk score in unstable angina patients, European Congress of Cardiology, Vienna, 2003
- 54 Jurcut R, Apetrei E, Gavrilă A, Rugina M, Uscatescu V, Serban I, Mihailescu M, Ginghina C, Linking the proinflammatory status to the dysmetabolic syndrome in patients with acute coronary syndromes, XIIIes Journées Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie, Paris, 2003
- 55 Monaco C, Rossi E, Milazzo D et al, Persistent Systemic, Inflammation in Unstable Angina Is Largely Unrelated to the Atherothrombotic Burden, *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:238-43
- 56 Yeh ETH, Willerson JT. Coming of Age of C-Reactive Protein. Using Inflammation Markers in Cardiology. *Circulation*, 2003; 107:370-375
- 57 Schonbeck U, Lipp P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001; 89:1092-1103
- 58 Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 6930-6932.
- 59 Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:1931-1936.
- 60 Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J, et al. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol*. 2001;87: 21-27
- 61 Urbich C, Dernbach E, Aicher A, et al. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation*. 2002;106:981-986.
- 62 Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391: 591-594
- 63 Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2000;156:7-14
- 64 Andre P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8:247-252
- 65 Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-1111
- 66 de Lemos JA, Morrow DA. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes. Ready for Clinical Application? *Circulation* 2002; 106:2868-2871
- 67 Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88: 82-91
- 68 Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 1921-1929
- 69 de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1014-1021
- 70 Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 437-445
- 71 Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 106: 2913-2918
- 72 Hama N, Itoh H, Shirakami G et al, Rapid ventricular induction of brain natriuretic gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-1564
- 73 Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol*. 2000; 23: 776-780
- 74 Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)*. 1995; 88: 551-556
- 75 Bassan R, Potsch A, Maisel A et al, B-typenatriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26:234-240
- 76 Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ et al, Analysis of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2005; 26:241-249
- 77 James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation* 2003; 108(3): 275-281
- 78 Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al, Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105:1760
- 79 Morrow DA. Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Tox* 2001

Aulin®

MAI EFICIENT

MAI BINE TOLERAT

MAI MULT DECÂT
UN INHIBITOR SELECTIV...



Plicuri
100 mg



Tablete
100 mg

Alfabetul începe cu A

Analgezia începe cu Aulin®

CSC

CSC PHARMACEUTICALS - Reprezentanta în România, Calea Șerban Vodă nr. 95-101, sector 4, București
Tel.: +4021-337.3281 Fax: + 4021-336.5190

indapamid

COMPRIATE FILMATE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ

1,5 mg

ANTIHIPERTENSIV
DE PRIMĂ INTENȚIE



RO-IND/TRM-MPP-05/01

eXmedico

ANTIISCHEMIC ȘI ANTIANGINOS
EFICIENT

trimetazidină

COMPRIATE FILMATE CU ELIBERARE MODIFICATĂ 35 mg

LaborMed Pharma. Tratează cu încredere!

S.C. LaborMed Pharma S.A., Splaiul Independenței 319, sector 6, București, Tel: 021-410.87.50; 021-212.68.25; Fax: 021-221.31.60
Linie telefonică permanentă: 0800 830303; e-mail: clienti@labormedpharma.ro; www.labormedpharma.com

STENOZA ATEROSCLEROTICĂ A ARTERELOR RENALE (NEFROPATIA ISCHEMICĂ): DILEME CLINICE ȘI TERAPEUTICE

Paul Gusbeth-Tatomir¹, Nicoleta Genoveva Mardare¹, Adrian Covic²

REZUMAT

Stenoza de arteră renală (SAR) aterosclerotică reprezintă o cauză frecventă de hipertensiune arterială (HTA) secundară și de insuficiență renală cronică (IRC), datorită nefropatiei ischemice consecutive. Un număr semnificativ de pacienți cu SAR evoluează spre uremie cronică și necesită inițierea terapiei dialitice. Autorii trec în revistă principalele date acumulate în literatură privind tratamentul optim al SAR, insistând asupra dilemelor terapeutice (conservator - medicamentos versus revascularizație) care au animat lumea cardiologilor și pe cea a nefrologilor în ultimii ani. Prezența SAR aterosclerotice se asociază cu o morbi-mortalitate cardiovasculară impresionantă. Intervențiile de revascularizare prin angioplastie determină în grad variabil, în general redus, ameliorarea funcției renale și în puține cazuri vindecarea HTA. Dilatarea SAR prin angioplastie reduce necesarul de antihipertensive și mai ales, exercită un rol permisiv asupra administrării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), o clasă de medicamente esențială la pacienții cu SAR. De altfel, contrar la ceea ce se considera în trecut, IECA nu sunt contraindicați în SAR, iar administrarea lor poate sugera diagnosticul de stenoză de arteră renală. Impactul pe termen lung al angioplastiei asupra funcției renale este neclar. Revascularizarea chirurgicală prezintă un rol foarte limitat în SAR aterosclerotică.

Cuvinte cheie: ateroscleroză renală, nefropatie ischemică, angiografie, angioplastie

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași
²Clinica de Nefrologie, Spitalul Clinic “Dr. C. I. Parhon”

Adresa pentru corespondență:
Prof. Dr. Adrian Covic,
Director Centru de Dializă și Transplant Renal, Spitalul Clinic „Dr. C. I. Parhon”
Bulevard Carol I, nr 50, Iași, 700503, România
Fax: 0232/211752
E-mail: acovic@xnet.ro

INTRODUCERE

Puține entități clinice au provocat atât de frecvente controverse – îndeosebi între cardiologi și nefrologi, precum tratamentul optimal al stenozei aterosclerotice de arteră renală (SAR), îndeosebi în prezența „nefropatiei ischemice“, un concept clinic care încă nu s-a impus definitiv în conștiința interniştilor¹. Deși este recunoscut de multă vreme că SAR poate iniția sau accelera hipertensiunea arterială (HTA), faptul că boala renală arterială aterosclerotică este o cauză semnificativă de insuficiență renală cronică a devenit evident doar în anii '80.

Stenoza de arteră renală de etiologie aterosclerotică reprezintă cea mai frecventă afecțiune a arterelor renale, fiind asociată cu 2 sindroame clinice majore: a) boala ischemică renală și b) hipertensiunea arterială secundară reno-vasculară. Stenoza de arteră renală, boala ischemică renală și hipertensiunea arterială se combină în proporții variabile; prezența HTA nu reprezintă o constantă în cazul stenozei de arteră renală, iar funcția renală poate fi păstrată (pentru un timp), în ciuda îngustării anatomice semnificative a arterelor renale². Cuantificarea exactă a funcției renale și evaluarea complexă a HTA sunt esențiale la acest tip de pacienți, deoarece prezența concomitentă a HTA și a ischemiei renale îi plasează în categoria de mare risc cardiovascular³.

EPIDEMIOLOGIA STENOZEI DE ARTERĂ RENALĂ

Boala aterosclerotică a arterelor renale reprezintă o afecțiune diagnosticată cu o frecvență sporită în ultimii ani. Epidemiologia SAR este puternic influențată de vârstă, dar și de prezența unor factori de risc binecunoscuți pentru ateroscleroză: fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemiile și diabetul zaharat. Creșterea speranței de viață în țările dezvoltate, dar și îmbunătățirea managementului complicațiilor majore (coronariene, cerebrovasculare) ale bolii aterosclerotice (prin care pacienții decedau înaintea dezvoltării unei stenoze de arteră renală clinic semnificativă), explică, în parte, prevalența în creștere a SAR. Pe de altă parte, extinderea unor proceduri diagnostice moderne, precum angiografia (efectuată deseori pentru alte afecțiuni, precum cardiopatia ischemică sau boala arterelor periferice), explică diagnosticul mai frecvent al SAR. Astfel, SAR coexistă la 15-23% dintre pacienții cu boală coronariană, 28-38% dintre cei cu boală aterosclerotică aorto-iliacă și la 45-59% dintre cei cu boală periferică aterosclerotică⁴. Cu cât numărul pacienților într-un studiu este mai mic, cu atât prevalența concomitentă a diverselor boli de etiologie aterosclerotică este mai mare.

În cel mai mare studiu angiografic efectuat până în prezent⁵, 11% dintre pacienții supuși unui cateterism

cardiac „de rutină“ prezentau stenoză unilaterală de 50% în diametru, 2,4% prezentau stenoză bilaterală între 50-75%, iar la 1,6% dintre subiecți s-a evidențiat stenoză bilaterală severă ($\geq 75\%$). În acest studiu, severitatea SAR a fost asociată următorilor factori: vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul, prezența bolii aterosclerotice a arterelor periferice, a insuficienței cardiace congestive, a insuficienței renale și, în fine, gradul afectării coronariene.

Prevalența SAR crește cu vârsta, fiind estimată la circa 7% dintre subiecții de peste 65 de ani din populația generală. Dacă este luată în calcul doar populația hipertensivă, se consideră că 1-5% din totalul hipertensivilor ar avea SAR. Chiar dacă procentul pare mic în cifre absolute, având în vedere numărul mare de hipertensivi existenți în societățile dezvoltate, se poate vorbi de o prevalență importantă a SAR.

Totuși, prevalența reală a SAR în populația generală este dificil de estimat, în absența unui instrument de screening adecvat. Acest neajuns este compensat în parte de studiile necroptice. Un astfel de studiu necroptic efectuat la peste 2000 de pacienți decedați prin accident vascular cerebral ischemic a evidențiat că 10% dintre aceștia prezentau SAR. Din perspectivă clinică, cunoașterea prevalenței SAR la pacienții cu alte stigmată ale bolii aterosclerotice este extrem de importantă, deoarece aceasta permite încorporarea SAR în algoritmurile de diagnostic ale bolii aterosclerotice.³

Totuși, și aceste raportări pot reprezenta estimări grosiere ale prevalenței reale a SAR, având în vedere bias-urile de selecție. Astfel, în seriile mici, de până la 300 de pacienți, prevalența SAR poate ajunge între 12 și 53%,⁷⁻⁹ în timp ce în seriile mari (peste 5000 de subiecți), prevalența raportată a fost de doar 4%.¹⁰

Hipertensiunea reno-vasculară este responsabilă de 5-15% dintre cazurile de insuficiență renală cronică în stadiile predialitice și de 10-20% din cazurile de pacienți cu vârsta de peste 50 de ani cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin dializă.¹¹ În seria lui Baboolal și col.¹², cuprinzând pacienți cu IRC moderată (clearance creatininic mediu = 40 ml/min), 30% dintre pacienți au atins la 5 ani de urmărire clinică stadiul terminal al insuficienței renale cronice. Având în vedere prevalența în continuă creștere a populației dializate vârstnice, se poate considera că SAR reprezintă o cauză importantă (potențial reversibilă!) a insuficienței renale cronice terminale.

EVOLUȚIA STENOZEI DE ARTERĂ RENALĂ

În general, se acceptă faptul că SAR aterosclerotică este o boală progresivă. Investigațiile angiografice secvențiale (la 6 până la 180 de luni după prima determinare) au evidențiat o rată de progresie variabilă la pacienții cu SAR.¹³⁻¹⁵ Totuși, progresia stenozei nu este un fapt universal, deoarece prin controlul factorilor de risc modificabili, este posibilă o regresie par-

STENOZA ATEROSCRELOTICĂ A ARTERELOR RENALE

țială a SAR.^{16,17} Mai mult, investigarea angiografică poate supraestima progresia SAR, deoarece există tendința de a supune angiografiei tocmai cazurile percepute ca fiind cu mai mare risc de progresie.³ În acest sens, examinarea ecografică Doppler pare mai fiabilă; studiile efectuate au evidențiat că un sfert dintre pacienții cu SAR ne semnificativă clinic dezvoltă stenoză de 60% după un an de urmărire clinică, iar unul din zece pacienți cu SAR semnificativă inițial suferă ocluzia completă a arterei renale într-un interval de 2 ani.^{13,18} Un studiu efectuat la peste 1000 de pacienți a arătat că severitatea SAR este legată de nivelul funcției renale; creatinina serică a fost cu 40% mai mare la cei cu SAR mai severă ($\geq 75\%$), în comparație cu cei cu SAR mai puțin severă.¹⁹ În ansamblu, aceste date sugerează faptul că boala aterosclerotică renală are șanse reduse de a se stabili în absența unor intervenții terapeutice specifice.

CE SE ÎNTÂMPLĂ ÎN AVAL DE STENOZĂ? NEFROPATIA ISHEMICĂ

Pentru mult timp, s-a considerat că singurul factor responsabil de nivelul pierderii funcției renale este reprezentat de gradul stenozei. Datele studiilor recente au evidențiat însă că, după intervenția de revascularizare, funcția renală se îmbunătățește semnificativ relativ rar. Măsurarea ratei de filtrare glomerulară la fiecare rinichi în parte prin metode radioizotopice de mare specificitate a arătat că funcția renală rămâne aproape neschimbată după angioplastie.^{20,21} Ca urmare, severitatea SAR proximale (de regulă ostială) se corelează slab cu nivelul funcției renale, exprimată prin *clearance*-ul de creatinină, RFG fiind similar redusă în multe cazuri de SAR ușoară sau severă, uni- sau bilaterală. Această contradicție aparentă față de intuiția clinică se explică prin faptul că alți factori contribuie frecvent la deteriorarea funcției renale ca de exemplu: insuficiența cardiacă, nefroangioscleroza rinichiului controlateral, consecutivă HTA severă. Studiul radioizotopic citat mai sus²¹ demonstrează că lezarea parenchimatooasă renală este responsabilă de reducerea funcției renale; această constatare nu trebuie să descurajeze însă efectuarea procedurilor de revascularizare. Scopul angioplastiei sau al revascularizării renale chirurgicale îl constituie în primul rând stoparea sau încetinirea ratei de degradare în viitor a funcției renale!³

ATEROSCLEROZA RENALĂ CA FACTOR DE PREDICȚIE A EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE MAJORE

Prezența bolii arteriale aterosclerotice trebuie considerată un marker al riscului de deces general și, mai ales, cardiovascular. Supraviețuirea la 5 ani este cu 7%

mai redusă la subiecții cu SAR decât la pacienții similari cu HTA esențială²² și cu cel puțin 23% față de subiecți similari din populația generală²³. Mai mult, prezența SAR are un efect puternic, independent de prezența bolii aterosclerotice coronariene, asupra supraviețuirii pe termen lung²⁴. În plus și gradul stenozei influențează supraviețuirea generală pe termen lung a pacienților, asocierea fiind directă, independentă de prezența altor parametri.¹⁹ Aceste date sugerează că ischemia renală ar putea acționa ca un *trigger* al evenimentelor cardiovasculare.³ Mai probabil însă, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară a pacienților cu SAR este legată de disfuncția renală, un important factor de risc non-tradițional (pentru o discuție mai amplă asupra acestui subiect, vezi *review*-ul lui Covic și col.).²⁵

Supraviețuirea pacienților cu SAR aflați în program de dializă cronică este catastrofală: 56% la 2 ani.²⁶ Dacă acești pacienți suferă și un infarct miocardic acut, supraviețuirea este de 10%. Dacă pacienții prezintă insuficiență cardiacă congestivă, speranța de viață a pacienților cu SAR este de 18 luni și egalează șansele de supraviețuire ale pacienților cu cancer de colon de aceeași vârstă!

CLINICA ȘI DIAGNOSTICUL DE STENOZĂ DE ARTERĂ RENALĂ

Majoritatea pacienților cu SAR rămân clinic asimptomatici datorită rezervei funcționale renale păstrate, care permite un nivel al creatininei serice normale, în ciuda reducerii importante a ratei de filtrare glomerulară totale. Se constată o reducere nesemnificativă sau absentă a funcției renale în ciuda faptului că jumătate dintre nefroni sunt distruși. Deseori, SAR este constatată accidental, în cursul investigațiilor angiografice pentru alte localizări ale bolii aterosclerotice.

Stenoza de arteră renală se manifestă în principal prin două elemente clinice: a) hipertensiunea reno-vasculară, ca rezultat a activării sistemului renin-angiotensin-aldosteron, și, respectiv: b) nefropatia ischemică, ca urmare a reducerii filtrării glomerulare și a pierderii de masă de nefroni funcționali.

Principalele elemente clinice sugestive pentru SAR sunt sintetizate în **Tabelul 1**.

Examenul clinic și suspiciunea clinică sunt cruciale. În fapt, indicii de suspiciune clinică este esențial, fiind cel puțin egal ca sensibilitate și specificitate nefrosctintigrafiei cu captopril! Într-adevăr, Krijnen și col.²⁷ au elaborat un scor clinic extrem de util pentru diagnosticul de SAR. Acest scor ia în calcul vârsta, sexul, indicii de masă corporală, prezența suflurilor abdominale, creatinina serică și nivelul seric al colesterolului total. În comparație cu angiografia renală selectivă, acest scor clinic a prezentat o sensibilitate de 72% și o specificitate de 90%. Concluzia

Tabelul 1: Principalele elemente de suspiciune clinică în stenoza de arteră renală

Manifestări clinice sugestive pentru stenoză de arteră renală
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensiune arterială (HTA) <ul style="list-style-type: none"> Instalarea bruscă a HTA severe sau „accelerarea“ unei HTA ușoare preexistente la un pacient de 50 ani HTA refractară la tratamentul cu 3 sau mai multe antihipertensive HTA malignă Instalarea „tardivă“ a HTA (>55 ani) Sufluri sistolice abdominale (periombilicale) Insuficiență renală inexplicabilă, la un pacient cu stigmat aterosclerotice. Acutizarea unei insuficiențe renale cronice preexistente la administrarea de IECA Insuficiență cardiacă congestivă inexplicabilă, la un pacient cu stigmat aterosclerotice. Episoade de edem pulmonar acut recurent Scor clinic sugestiv pentru SAR

acestui studiu de mare valoare a fost aceea că evaluarea clinică atentă a pacienților suspecți de HTA face inutile unele investigații anterior considerate ca obligatorii în evaluarea pacientului cu suspiciune de SAR.

Principalele metode de diagnostic al SAR sunt sintetizate în **Tabelul 2**.

Determinarea **activității reninei plasmatică** (cu sau fără activare cu captopril/enalapril) are o valoare predictivă redusă, fiind abandonată în practica clinică curentă. Deși prezintă sensibilitate și specificitate acceptabile, având în plus avantajul non-invasivității, **nefroscintigrafia cu IECA** (captopril p.o. sau enalapril i.v.) are dezavantajul că este influențată de prezența bolii renale parenchimotoase, respectiv a bolii renale obstructive (de altfel relativ frecventă la pacienții cu risc pentru SAR). În plus, nefroscintigrafia renală nu este superioară evaluării clinice atente a pacientului cu risc de SAR.

Ecografia duplex s-a dovedit în ultimii ani ca un instrument deosebit de util în evaluarea pacienților cu SAR; este neinvazivă, relativ ieftină, dar presupune un investigator experimentat. Un raport al vitezelor sistolice renale în comparație cu cele aortice de 3,5 și o viteză sistolică maximă 200 cm/s sunt foarte sugestive pentru SAR. În comparație cu angiografia renală, ecografia duplex prezintă o sensibilitate 84-98% și o

Tabelul 2: Principalele metode de investigare a stenozei de arteră renală

Investigație	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
Nefroscintigrafie cu captopril/enalapril	85-90	90
Ecografie renală duplex	98	99
Computer tomografie	89-100	82-100
Rezonanță magnetică nucleară	91-100	71-100
Angiografie renală	98	100

specificitate de 62-99%. Ecografia duplex poate fi utilă de asemenea, în predictibilitatea controlului tensiunii, respectiv al funcției renale la pacienții care au efectuat angioplastie renală cu stentare; astfel, dacă indicele de rezistivitate în circulația intrarenală este mai mare de 0,80, 97% dintre pacienți nu vor prezenta ameliorarea HTA, iar 80% dintre subiecți nu vor beneficia de o îmbunătățire a funcției renale.²⁸ De asemenea, ecografia renală este utilă în vizualizarea arterei renale principale și a circulației renale post-stentare. Totuși, ecografia duplex prezintă limitări importante: dependența de curba de învățare a ecografistului, date dificil de interpretat la pacienții obezi/meteorizați, lipsa sensibilității și specificității în identificarea arterelor renale accesorii (varianțe fiziologice relativ frecvente).

Computer tomografia are sensibilitate și specificitate acceptabile în diagnosticul SAR, însă administrarea unor doze semnificative de substanță de contrast iodată (SCI), potențial nefrototoxică la pacienții deseori cu funcție renală alterată este problematică. Hidratarea adecvată, administrarea de teofilină și/sau acetilcisteină cu scop nefroprotectiv pot preîntâmpina, în majoritatea cazurilor, nefrotoxicitatea SCI.

Examinarea prin **rezonanță magnetică nucleară** (RMN) devine din ce în ce mai populară în evaluarea SAR, în special prin creșterea contrastului prin administrarea consecutivă de gadolinium. RMN-ul poate identifica în 80% din cazuri arterele renale accesorii.²⁹ Totuși, examinarea RMN nu este utilă în evaluarea pacienților după stentare, datorită artefactelor produse de către stent.

Angiografia renală selectivă rămâne „standardul de aur“ în diagnosticul de precizie al stenozei de arteră renală. Angiografia renală nu trebuie să înlocuiască în totalitate alte investigații premergătoare; totuși, frecvent angiografia este efectuată de primă intenție datorită investigării angiografice a altor teritorii, la pacienți cu boală aterosclerotică coronariană, aortică sau periferică. Angiografia cu substrație digitală poate îmbunătăți considerabil calitatea imaginii angiografice. La pacienții cu insuficiență renală semnificativă, utilizarea unor substanțe fără nefrotoxicitate (dioxid de carbon sau gadolinium) poate fi benefică. Angiografia renală selectivă este esențială pentru identificarea unor artere renale accesorii, eventual stenozate.

TERAPIA SAR: ÎNTRE ANGIOPLASTIA RENALĂ PERCUTANATĂ, REVASCULARIZAREA CHIRURGICALĂ ȘI TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Utilizarea **angioplastiei renale fără stentare** este grevată de o rată crescută a eșecurilor tehnice: rata stenozelor reziduale (>50%) este de 12-45%.^{30,31} Ca

urmare a introducerii în practica curentă a stenturilor, rata de succes tehnic a angioplastiei a ajuns aproape de 100%.³¹ Totuși, acest progres a fost umbrit de problema proliferării neointimale: la 563 pacienți cu SAR tratați prin angioplastie, rata de restenozare a stenturilor a fost de 23%, ceva mai redusă decât cea observată la angioplastia fără stentare. Rata de restenozare post-stentare a fost similară sau mai mare în alte studii: 19%⁴ și chiar 40%³². Într-o altă serie, evaluând pacienți stentați și nestentați, explorați angiografic sau prin ecografie duplex la 6 luni după procedură, rata restenozărilor a fost de doar 11%³³. Este posibil ca datele discordante privind rata restenozărilor să se datoreze gradului variabil în care s-a efectuat dilatația stenozelor inițiale, un element cunoscut ca predictiv pentru riscul de restenozare³⁴, dar și tratamentului medicamentos variabil utilizat în prevenția stenozelor.

Deși, mult mai puțin invazivă decât revascularizarea chirurgicală, angioplastia percutană nu este lipsită de riscuri; la 512 pacienți tratați prin angioplastie (cu sau fără stent), rata complicațiilor a fost de 23%, unele cu relevanță clinică, cum ar fi hematomul sau chiar reducerea funcției renale.³⁵ Într-o altă serie de 1118 angioplastii, 2% dintre pacienți au necesitat chirurgie vasculară reparatorie, peste 2% au prezentat infarcte renale, iar 1,1% au suferit embolism colesterolic³⁶.

Efectul angioplastiei renale asupra tensiunii arteriale

Comparațiile privind datele studiilor care examinează efectul angioplastiei renale asupra tensiunii arteriale sunt alterate de neomogenitatea criteriilor de includere a pacienților, a duratei și modalității de urmărire clinică, a tratamentului medicamentos și, în fine, de definirea variabilă a ameliorării TA. În ciuda acestor limitări, există un consens³⁷ privind rezultatele modeste ale angioplastiei renale. În review-ul lui Ramsey³⁰, însumând 691 de pacienți din 10 centre tratați prin angioplastie, doar la 19% dintre pacienți HTA a dispărut, la 51% dintre pacienți s-a constatat o ameliorare a HTA, iar la 30% dintre subiecți TA a rămas nemodificată. În alte review-uri, rezultatele sunt și mai descurajatoare: Klow și col³² raportează o rată de curabilitate a HTA reno-vasculară de doar 8%. În fine, într-o serie de pacienți investigați prin ecografie Doppler la 6 luni post-dilatate – și la care permeabilitatea arterei renale a fost confirmată, doar 3% dintre subiecți prezentau normotensiune în absența medicației, iar la 38% se constată doar ameliorarea HTA. Introducerea pe scară largă a stentării leziunilor aterosclerotice renale nu a îmbunătățit efectul angioplastiei asupra hipertensiunii arteriale; astfel, Dorros și col.³⁸ au urmărit timp de 4 ani 163 de pacienți tratați cu succes prin angioplastie cu stentare. Doar un singur pacient a devenit normotensiv, iar la 42% dintre subiecți s-a constatat o ameliorare a HTA.

Aceste rezultate negative ale angioplastiei asupra HTA nu sunt surprinzătoare dacă se ia în considerare faptul că pacienți respectivi au fost expuși timp de ani de zile efectelor nefaste ale bolii hipertensive, rezultând o afectare renoparenchimatoasă semnificativă, ceea ce explică de ce TA nu revine la normal după efectuarea angioplastiei.

Singura metaanaliză a studiilor randomizate, controlate, care compară efectul angioplastiei cu tratamentul conservator, medicamentos³⁹ relevă că nu există un avantaj clar al angioplastiei față de terapia medicamentoasă asupra controlului tensiunii la 6 luni post-angioplastie. Grupul de pacienți cu angioplastie prezenta TA sistolică cu doar 2,6 mmHg și TA diastolică cu un insignifiant 0,6 mmHg mai redusă față de grupul de control. Doar când au fost comparate valorile medii ale TA pe parcursul celor 6 luni de urmărire, s-a evidențiat un beneficiu (minor) al angioplastiei: TA sistolică mai redusă cu 6,3 mmHg și TA diastolică mai redusă cu 3,3 mmHg față de valorile bazale. Aceste date sugerează că angioplastia permite reducerea numărului și a dozelor de antihipertensive necesare controlului tensiunii adecvat la pacienții cu stenoză aterosclerotică de arteră renală.

Efectul angioplastiei renale asupra funcției renale

Teoretic, există mai multe argumente pentru folosirea angioplastiei (percutaneous transluminal renal angioplasty - PTR) în vederea conservării funcției renale. Având în vedere natura progresivă a nefropatiei ischemice, dilatația ar trebui efectuată înainte de apariția leziunilor parenchimatoase ireversibile. În acest sens, s-a arătat că efectul angioplastiei este bun atâta timp cât funcția renală este păstrată. Mai mult decât atât, riscul cardiovascular este cu 500% mai redus la pacienții cu creatinina serică <1,5 mg/dl, în comparație cu cei la care funcția renală este alterată în momentul efectuării PTR³⁸. Al doilea motiv al atractivității utilizării pe scară largă a PTR este acela că încă nu se cunoaște cu precizie efectul medicației cu viză vasculară asupra progresiei SAR.³⁷ Totuși, efectul PTR asupra funcției renale este departe de cel scontat; în metaanaliza lui Middleton,⁴⁰ doar 23% până la 53% dintre pacienți au beneficiat de PTR prin ameliorarea (de regulă modestă) a funcției renale. Un alt review cuprinzând 215 de pacienți a evidențiat o ameliorare a funcției renale la 35%, în timp ce la alți 35%, funcția renală s-a stabilizat.³¹ Date similare au fost obținute de către Dorros și col.³⁸ la un interval de urmărire de 4 ani, în timp ce rezultatele lui Watson și col.⁴¹ au evidențiat o îmbunătățire a funcției renale la 25 dintre cei 33 de pacienți tratați prin PTR. Rezultatele prezentate mai sus sugerează că atingerea unei rate de succes semnificative post-PTR impune selecția adecvată a pacienților. Subiecții care par a beneficia în cea mai mare măsură de revascularizarea

percutană sunt cei cu deteriorare recentă și abruptă a funcției renale, respectiv cu o accelerare recentă a hipertensiunii arteriale.⁴²

Nu există în prezent un consens asupra markerilor celor mai adecvați ai predicției succesului PTR². Utilizând o tehnică radioizotopică de evaluare separată a funcției celor doi rinichi, depășind astfel limitările date de evaluarea creatininei serice și a clearance-ului de creatinină, Airoidi și col.⁴³ au examinat efectul PTR² cu stentare la 21 de rinichi, evidențiind o îmbunătățire medie de 8 ml/min a funcției rinichiului a căruia arteră a fost dilatată. Ameliorarea funcției renale s-a dovedit a fi bifazică, jumătate din îmbunătățirea funcției renale survenind la 1 săptămână, cealaltă jumătate la distanță, la circa 6 luni. Această observație este de mare interes, deoarece sugerează că păstrarea funcției renale depinde nu numai de restaurarea fluxului sangvin renal, dar și de contracararea altor mecanisme de lezare renală induse de către ischemie, proces care necesită un timp mai îndelungat⁴⁴. Semnificativ în acest sens este faptul că în studiul citat⁴³ a existat o corelație directă între efectele pe termen scurt și lung ale PTR² asupra funcției renale și nivelurile inițiale, pre-PTR², ale activității reninei plasmatice, respectiv ale angiotensinei II. Ca urmare, se sugerează că nivelul de activare al sistemului renină-angiotensină reprezintă un predictor al ameliorării funcției renale post-PTR².

Până în momentul de față nu există decât o singură metaanaliză³⁹ care raportează sinteza rezultatelor celor 3 studii controlate privind efectul angioplastiei, în comparație cu terapia conservatoare, medicamentoasă, a pacienților cu SAR aterosclerotică. Angioplastia percutană nu a relevat nici un beneficiu clar asupra funcției renale față de terapia conservatoare, ameliorarea retenției azotate fiind marginal semnificativă statistic (îmbunătățire cu 6,2 mmol/l a creatininei serice).

PTR² versus revascularizarea chirurgicală

Într-un studiu retrospectiv efectuat la 381 de pacienți tratați pe parcursul a zece ani, Alhadad și col.⁴⁵ au arătat că efectele asupra TA și a funcției renale sunt similare pentru PTR² și revascularizarea chirurgicală: reducerea numărului de clase de antihipertensive, însă, efect nul asupra funcției renale la 4 luni după intervenție. Totuși, supraviețuirea pe termen lung a pacienților tratați chirurgical a fost cu 69% mai redusă în comparație cu cei tratați prin angioplastie. Rata mortalității la 1 lună a fost de asemenea net diferită: 2% în grupul cu PTR², față de 9% în grupul tratat chirurgical. De altfel, pe plan mondial, rolul revascularizării chirurgicale s-a redus drastic odată cu îmbunătățirea tehnicilor de angioplastie. Actualmente se consideră că revascularizarea chirurgicală ar trebui rezervată cazurilor care prezintă concomitent disecția unui anevrism de aortă abdominală, celor cu anevrism

de arteră renală sau în cazul unui eșec al revascularizării prin angioplastie.⁴⁶ Trebuie ținut cont de asemenea de costurile procedurilor de revascularizație (1400-2600 USD pentru angioplastie, circa 15 400 USD pentru revascularizația chirurgicală).

Tratamentul medicamentos versus revascularizația renală

Angioplastia percutană se însoțește de complicații relativ rare, însă semnificative: disecția arterei renale (1-3%), embolism colesterolic sistemic (1-8%), ocluzie de arteră renală ducând la infarct renal și insuficiență renală (1,5%), la care se adaugă complicațiile locale (hematom) etc. În cazul revascularizării chirurgicale, aceste complicații sunt încă și mai frecvente și mai severe⁴⁷. Ca urmare, mai ales având în vedere rata de succes modestă a revascularizării asupra funcției renale și chiar a tensiunii arteriale, apare întrebarea dacă mulți pacienți nu ar beneficia mai degrabă de terapie conservatoare, medicamentoasă.

Pacienții cu SAR necesită în general medicație cu viza cardiovasculară pentru alte suferințe cauzate de ateroscleroza sistemică. Multe dintre medicațiile utilizate pentru prevenția secundară a accidentelor vasculare cerebrale sau a cardiopatiei ischemice prezintă cu mare probabilitate un efect favorabil asupra progresiei leziunilor aterosclerotice renale.

În era dinaintea introducerii inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în practica medicală, la mai puțin de 50% dintre pacienții cu HTA renovasculară se obținea controlul tensional prin multiple antihipertensive. Odată cu asocierea IECA în terapia antihipertensivă a pacienților cu SAR, controlul tensional a fost posibil la 82-96% dintre pacienți.⁴⁸ Modelele experimentale de SAR au evidențiat că animalele cu SAR recentă, tratate precoce cu IECA, nu au dezvoltat HTA, confirmând astfel rolul central al sistemului renină-angiotensină în fazele inițiale ale acestei afecțiuni¹. Ca urmare, este foarte verosimil ca pacienți cu leziuni de SAR incipiente să nu fie descoperiți niciodată, datorită controlului tensional adecvat cu IECA.

Numeroase studii au evidențiat efectul clar benefic al IECA la pacienții cu boală coronariană și/sau cu insuficiență cardiacă cronică. După cum s-a subliniat mai sus, acești pacienți prezintă un risc important de a dezvolta concomitent și stenoza de arteră renală. Deși SAR bilaterală reprezintă o contraindicație „clasică” pentru administrarea de IECA, în marile trial-uri, insuficiența renală acută prin IECA, necesitând întreruperea drogului, a fost o raritate: 2-6% dintre pacienți⁴⁹. Date recente au arătat că teama de deteriorare acută a funcției renale la pacienții cu SAR bilaterală în tratament cu IECA este nejustificată. Așa cum a evidențiat studiul lui Bakris și col., deteriorarea funcției renale sub IECA este un eveniment tranzitoriu, funcția renală stabilizându-se sau chiar ameliorându-se la un interval

STENOZA ATEROSCRELOTICĂ A ARTERELOR RENALE

de 2 luni. Administrarea IECA la pacienții cu SAR care a beneficiat de dilatație prin angioplastie nu are nici un efect negativ asupra funcției renale, în acest sens, angioplastia având un rol permisiv pentru administrarea inhibitorului enzimei de conversie. În plus, așa cum s-a discutat mai sus, administrarea IECA poate fi foarte sugestivă pentru diagnosticul de SAR.

Faptul că IECA în sine ar reduce progresia bolii arteriale renale este încă neprecizat, însă cu certitudine IECA au un impact favorabil asupra mortalității cardiovasculare la pacienții cu SAR: supraviețuirea la 3 ani a pacienților cu SAR care primeau IECA a fost semnificativ mai bună decât a celor care nu primeau acest tip de medicație ($p = 0,019$).⁵¹ Mai mult, IECA, spre deosebire de alte clase de antihipertensive, sunt eficiente în controlul tensional adecvat. În studiul lui Tullis,⁵² doar IECA, nu și beta-blocantele, blocantele de canale calcice și diureticele, au dus la reducerea semnificativă a valorilor tensionale.

Ca urmare, IECA nu numai că nu sunt contraindicați în SAR aterosclerotică, dar reprezintă un element esențial al arsenalului terapeutic în această afecțiune. Monitorizarea funcției renale și a ionogramei serice este desigur obligatorie la inițierea/schimbarea dozelor de IECA la acești pacienți.

Rolul statinelor în prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare este bine precizat în populația generală. Mai mult, statinele stabilizează sau

chiar duc la regresia leziunilor aterosclerotice coronariene. Pe de altă parte, efectul nefroprotectiv al statinelor în boala renală cronică devine din ce în ce mai evident⁵³. Luate împreună, aceste observații sugerează potențialul efect benefic al statinelor asupra progresiei SAR, deși o dovadă formală încă lipsește.

CONCLUZII

Stenoza de arteră renală aterosclerotică reprezintă o cauză importantă de HTA secundară, fiind responsabilă de un număr semnificativ de cazuri de insuficiență renală cronică terminală. Prezența SAR se asociază cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară semnificativă. Intervențiile de revascularizare prin angioplastie determină în grad variabil, în general redus, ameliorarea funcției renale și în puține cazuri vindecarea hipertensiunii arteriale. Dilatarea SAR prin angioplastie reduce necesarul de antihipertensive și mai ales, exercită un rol permisiv asupra administrării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, o clasă de medicamente esențială la pacienții cu SAR. De altfel, contrar la ceea ce se considera în trecut, nu sunt contraindicați în SAR, iar administrarea lor poate fi chiar foarte sugestivă pentru diagnosticul de stenoză de arteră renală. Impactul pe termen lung al angioplastiei asupra funcției renale este neclar. Revascularizarea chirurgicală prezintă un rol foarte limitat în SAR.

Bibliografie

- 1 Textor SC, Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (8) :1974-82.
- 2 Safian RD, Textor SC, Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001 8;344 (6) :431-42.
- 3 Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P, Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002;13, Suppl 3 () :S179-83
- 4 Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998;31 (3) :823-9.
- 5 Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2 (11) :1608-16
- 6 Kuroda S, Nishida N, Uzu T, et al. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke* 2000;31 (1) :61-5.
- 7 Schwartz C, White TA. Stenosis Of Renal Artery: An Unselected Necropsy Study. *Br Med J.* 1964 5;5422:1415-21
- 8 Holley KE, Hunt JC, Brown AL Jr, et al. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med.* 1964;37:14-22
- 9 Uzu T, Inoue T, Fujii T, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997;29 (5) :733-8.
- 10 Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study. *J Intern Med.* 1991;229 (6):489-92.
- 11 Spitalewitz S, Reiser IW. Atherosclerotic Renovascular Disease. *Am J Ther.* 1996; 3(4):321-328
- 12 Baboolal K, Evans C, Moore RH. Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6): 971-7
- 13 Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994;19 (2) :250-7
- 14 Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, et al. Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* 1981;116(11):1408-15.
- 15 Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* 1991;14 (3) :327-31.
- 16 Basta LL, Williams C, Kioschos JM, Spector AA., Regression of atherosclerotic stenosing lesions of the renal arteries and spontaneous cure of systemic hypertension through control of hyperlipidemia. *Am J Med* 1976;61 (3) :420-3.
- 17 Khong TK, Missouriis CG, Belli AM, MacGregor GA. Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. *J Hum Hypertens* 2001;15 (6) :431-3.
- 18 Strandness DE. Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994;24 (4) :674-8.
- 19 Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, et al. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136 (5) :913-8.
- 20 Scoble JE, Mikhail A, Reidy J, Cook GJ. Individual kidney function in atherosclerotic renal-artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (4) :1048-9.
- 21 Farmer CK, Reidy J, Kalra PA, et al. Individual kidney function before and after renal angioplasty. *Lancet* 1998 25;352 (9124) :288-9
- 22 Isles C, Main J, O'Connell J, et al. Survival associated with renovascular disease in Glasgow and Newcastle: a col-

REFERATE GENERALE

- laborative study. *Scott Med J* 1990;35 (3) :70-3.
- 23 Wollenweber J, Sheps SG, Davis GD. Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Cardiol*. 1968;21(1):60-71
- 24 Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9 (2) :252-6.
- 25 Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol*;16 (4) :476-86.
- 26 Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002;39 (2 Pt 2) :699-703.
- 27 Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998;129 (9) :705-11.
- 28 Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344 (6) :410-7.
- 29 Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, et al. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2002;57 (7) :617-24.
- 30 Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ*. 1990;300(6724):569-72
- 31 Rees CR, Stents for atherosclerotic renovascular disease, *J Vasc Interv Radiol*. 1999;10(6):689-705
- 32 Klow NE, Paulsen D, Vatne K, et al. Percutaneous transluminal renal artery angioplasty using the coaxial technique. Ten years of experience from 591 procedures in 419 patients. *Acta Radiol* 1998; 39 (6) :594-603.
- 33 Morganti A Renal angioplasty: better for treating hypertension or for rescuing renal function? *J Hypertens* 1999;17 (12 Pt 1) :1659-65
- 34 White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al. Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (6) :1445-50.
- 35 Shannon HM, Gillespie IN, Moss JG. Salvage of the solitary kidney by insertion of a renal artery stent. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):217-22
- 36 Kidney DD, Deutsch LS. The indications and results of percutaneous transluminal angioplasty and stenting in renal artery stenosis. *Semin Vasc Surg* 1996;9(3) :188-97.
- 37 Morganti A, Bencini C, Del Vecchio C, Strata M. Treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 (Suppl 3) :S187-9.
- 38 Dorros G, Jaff M, Mathiak L, Dorros II, et al. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 1998;98 (7) :642-7.
- 39 Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (2) :298-304.
- 40 Middleton JP. Ischemic disease of the kidney: how and why to consider revascularization, *J Nephrol*. 1998;11(3):123-36
- 41 Watson AR. Renovascular hypertension: treatment choices. *Clin Exp Hypertens* 1986 ;8 (4-5) :879-85.
- 42 Zeller T, Frank U, Muller C, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003;108(18):2244-9.
- 43 Airoidi F, Palatresi S, Marana I, et al. Angioplasty of atherosclerotic and fibromuscular renal artery stenosis: time course and predicting factors of the effects on renal function. *Am J Hypertens* 2000;13 (11) :1210-7.
- 44 Shanley PF. The pathology of chronic renal ischemia. *Semin Nephrol* 1996;16 (1) :21-32.
- 45 Alhadad A, Ahle M, Ivancev K, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) and surgical revascularization in renovascular disease—a retrospective comparison of results, complications, and mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27 (2) :151-6.
- 46 Novick AC. Long-term results of surgical revascularization for renal artery disease. *Urol Clin North Am* 2001;28 (4) :827-31.
- 47 Bokhari SW, Faxon DP. Current advances in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Rev Cardiovasc Med* 2004 ;5 (4) :204-15.
- 48 Textor SC. ACE inhibitors in renovascular hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(1):229-35
- 49 Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;104 (16) :1985-91.
- 50 Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160 (5) :685-93.
- 51 Losito A, Gaburri M, Errico R, et al. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol* 1999;52 (6) :339-43.
- 52 Tullis MJ, Caps MT, Zierler RE, et al. Blood pressure, antihypertensive medication, and atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(4):675-81
- 53 Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ. From Finland to fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (8) :2161-8.

STRESUL OXIDATIV ȘI RELAȚIA ACESTUIA CU DIVERȘI PARAMETRI CLINICI, BIOLOGICI ȘI HISTOLOGICI LA PACIENȚII CU STEATOHEPATITĂ NONALCOOLICĂ

Lilia Boboc, Anca Georoceanu, Dana Dumitra, Monica Acalovschi

REZUMAT

Stresul oxidativ este un important mecanism patogenetic, care intervine în apariția și evoluția steatohepatitei nonalcoolice (SHNA).

Scopul studiului a fost cercetarea relației dintre stresul oxidativ evaluat prin malondialdehida serică (MDA) și diverși parametri clinici, biologici și histologici la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică.

Material și metodă: studiul a fost efectuat la 30 pacienți (13 femei și 17 bărbați, cu vârsta medie 46,7 ani) cu steatohepatită nonalcoolică la care s-au determinat valorile serice ale MDA, transaminazele serice (ALAT, ASAT), fosfataza alcalină, colesterol, trigliceride. La 16 dintre aceștia s-a efectuat puncția biopsie hepatică și evaluarea histologică conform sistemului de gradare și stadializare Brunt.

Rezultate: la majoritatea pacienților, nivelul seric al MDA a fost crescut ($3,5 \pm 1,1$). Nu s-au evidențiat corelații semnificative între nivelul MDA și transaminazele serice, indicele de masă corporală, prezența diabetului zaharat. De asemenea, nu s-au evidențiat corelații între MDA și gradul steatozei și al inflamației hepatice, sau cu stadiul fibrozei.

Concluzii: stresul oxidativ evaluat prin nivelul seric al MDA, a fost crescut la pacienții cu SHNA. Deși stresul oxidativ are un rol important în patogeneza SHNA, nu s-a constatat o corelație a acestuia cu gradul citolizei sau al steatozei, inflamației și fibrozei hepatice.

Cuvinte cheie: steatohepatita nonalcoolică, stres oxidativ, peroxidarea lipidelor, malondialdehidă.

UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca,
Clinica Medicală III

Adresa pentru corespondență:

Dr. Lilia Boboc, doctorand, Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu”, str. Croitorilor 19-21, 410162 Cluj, e-mail: lboboc@email.ro

INTRODUCERE

Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) reprezintă o formă avansată a sindromului ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) și se caracterizează prin prezența a cel puțin trei componente din tetrada: steatoză, injurie hepatocelulară, inflamație focală mixtă și fibroză. Se consideră că progresia bolii de la steatoză simplă la steatohepatită și la fibroză se produce prin două căi distincte. Prima este insulinorezistența, care determină acumularea lipidelor în interiorul hepatocitelor cu apariția steatozei hepatice, și a doua, stresul oxidativ, care conduce la inflamație, injurie celulară și fibroză progresivă¹. Modificările celulare induse prin stresul oxidativ mitocondrial sunt cea mai acceptată cauză a progresiei bolii de la steatoză la necroză și fibroză². Nivelul hepatic crescut al acizilor grași constituie o sursă pentru stresul oxidativ. Ficatul steatozic este vulnerabil la intervenția speciilor reactive de oxigen, proveniți din căile microsomală, mitocondrială și/sau alte căi pro-oxidante în condițiile în care sistemele antioxidante sunt mult diminuate. Speciile reactive de oxigen produc injurie hepatică prin peroxidarea lipidelor, inducția citokinelor și a liganzilor Fas³. Producții finali ai peroxidării lipidelor sunt substanțe toxice: malondialdehida (MDA) și 4-hidroxinonenal (HNE)^{4,5}. Prin acțiunea acestora se inițiază o cascadă inflamatorie, precum și procesele de fibrogenază^{3,6}.

SCOPUL STUDIULUI

Scopul studiului a fost cercetarea valorilor serice ale MDA la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică și cercetarea relației dintre aceasta și diverși parametri biologici și histologici.

MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecți: studiul a cuprins 30 pacienți cu steatohepatită nonalcoolică internați în Clinica Medicală III în perioada 2002-2004. Criteriile de diagnostic pentru steatohepatita nonalcoolică au fost: 1) transaminaze serice crescute în ultimele 3 luni, fără istoric de boală hepatică anterioară și în absența unei alte etiologii a bolii hepatice; 2) prezența steatozei hepatice la examinarea ecografică; 3) prezența steatozei hepatice, a inflamației portale și lobulare, cu sau fără corpi Mallory, a fibrozei hepatice la examenul histopatologic. Puncția biopsie hepatică s-a efectuat la 16 pacienți.

Metodă: Date referitoare la lipsa consumului de alcool au fost obținute prin chestionarea directă a pacientului și confirmate de membrii familiei. Pacienții nu au utilizat medicamente potențial inducătoare de steatohepatită (estrogeni, corticosteroizi, amiodaronă, metotrexat) și nu au fost supuși intervențiilor chirurgicale cunoscute SHNA. Indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat după formula: $IMC = \frac{\text{greutatea corporală (kg)}}{(\text{înălțime (m)})^2}$. Pacienții cu $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ au fost considerați obezi⁷.

La toți pacienții s-au determinat valorile serice ale alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (ASAT), bilirubinei totale, fosfatazei alcaline, gamaglutamiltranspeptidazei (GGT), de asemenea colesterolul total, trigliceridele serice. Ag HBs și Ac anti HCV au fost negativi la toți pacienții.

Determinarea MDA serice s-a efectuat prin metoda colorimetrică cu acid tiobarbituric (ATB)⁸. Metoda se bazează pe reacția ATB cu MDA. Proba biologică este încălzită cu acid tiobarbituric în mediu acid și cantitatea produsului MDA-ATB (culoare roz) se măsoară la colorimetru (532 nm). Cantitatea totală a substanței reactive cu acid tiobarbituric este echivalentă cu MDA, exprimată în nmol/ml (valoare normală <3 nmol/ml)

Examenul histopatologic s-a realizat utilizând coloranții hematoxilin-eozină și negru Sudan. Gradarea și stadializarea leziunilor s-a efectuat pe baza sistemului de gradare și stadializare Brunt⁹. Steatoza hepatică a fost cuantificată în funcție de proporția hepatocitelor afectate: 1 = ușoară (<33% hepatocite afectate), 2 = moderată (33%-66%), 3 = severă (>66%). Inflamația hepatică a fost gradată astfel: 0 = lipsă, 1 = minimă, 2 = ușoară, 3 = moderată, 4 = severă. Stadiul fibrozei a fost evaluat ca: 0 = lipsa fibrozei, 1 = fibroză pericelulară, perisinusoidală, 2 = fibroză portală sau/și periportală, 3 = fibroză în septe și punți, 4 = ciroză.

Analiza statistică

Caracteristicile demografice și variabilele biologice și histopatologice ale pacienților au fost exprimate prin valoarea medie ± deviația standard (DS). Corelațiile au fost analizate cu ajutorul testului χ^2

Tabelul 1: Caracteristicile clinice și de laborator ale pacienților cu NASH

Pacienți	(media ± deviația standard; Nr. și %)
Număr	30
Vârsta (ani)	46,7 ± 12,4
Sex (B/F)	13/17
IMC (kg/m ²)	29,4 ± 5,04
Obezitate (IMC >30 kg/m ²)	15 (50%)
Diabet zaharat	5 (16%)
Dislipidemie:	
Hipercolesterolemie	21 (70%)
Hipertrigliceridemie	22 (73%)
Mixtă	19 (63%)
ALAT (ui/l)	88,2 ± 51,3
ASAT (ui/l)	56,8 ± 37,7
AST/ALT > 1	5 (16%)
Malondialdehida (nmol/ml)	3,5 ± 1,1

STRESUL OXIDATIV LA PACIENȚII CU STEATOHEPATITĂ NONALCOOLICĂ

și corecția Yates (testul Fisher exact). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

REZULTATE

Caracteristicile demografice și parametrii de laborator sunt prezentați în **Tabelul 1**.

Caracteristicile histologice ale pacienților cu steatohepatită nonalcoolică sunt prezentate în **Tabelul 2**. La 50% dintre pacienți era prezentă steatoză panacinară, și doar 17% pacienți aveau steatoză ușoară. Inflamația ușoară a predominat la 68% și nu a fost observată inflamație severă la nici un pacient. La 50% dintre pacienți a lipsit fibroza hepatică

Malondialdehida serică, expresie a stresului oxidativ a fost crescută la 18 (60%) dintre pacienți. Calcularea indicelui de corelație dintre nivelul seric al MDA și parametrii clinici, de laborator și histologici nu a evidențiat corelații semnificative între aceasta și enzimele de hepatocitoliză, diabet zaharat, obezitate, și nici gradul modificărilor histologice.

DISCUȚII

Acizii grași liberi constituie o sursă pentru stresul oxidativ, care poate fi responsabil de progresia de la steatoză spre steatohepatită și ciroză. Endotoxinele de la nivelul intestinului subțire joacă un rol important în activarea celulelor Kupffer și promovarea răspunsului inflamator la nivel hepatic¹⁰. Producția peroxidării lipidelor determină alterări la nivelul ADN mitocondrial precum și inhibarea transferului electronic al ionilor de-a lungul ciclului respirator, creșterea în continuare a producției de radicali liberi de oxigen și accentuarea stresului oxidativ și peroxidării lipidelor membranare hepatocitare⁵. Creșterea nivelurilor serice ale MDA a fost observată într-o serie de studii, care evidențiau corelații semnificative dintre acestea și severitatea hepatitelor cronice virale^{11,12}. În studii experimentale, s-a observat asociere între gradul peroxidării lipidelor și severitatea steatozei hepatice^{5,13}. Deși, mai multe studii clinice au evidențiat creșteri ale nivelurilor serice ale MDA la pacienții cu NASH, nu au fost observate corelații semnificative ale acestora cu diverșii parametri clinici, de laborator și histologici¹⁴. În studiul nostru am observat creșteri ale nivelului seric al MDA, ceea ce confirmă prezența stresului oxidativ la nivel hepatic, fără a evidenția însă corelații între nivelul seric al MDA și parametrii de laborator și histologici analizați. Rezultatele obținute sunt relativ similare cu ale altor studii din literatură, având însă ca posibilitate de eroare numărul relativ mic al pacienților din acest studiu.

În prezent, este în general acceptat rolul patogenetic al stresului oxidativ și ROS în steatohepatita nonalcoolică, precum și în progresia acesteia spre stadii

Tabelul 2: Caracteristicile histologice ale pacienților cu NASH (scor Brunt)

Caracteristicile histologice	Număr (%)
Steatoză	
1	2 (13%)
2	6 (37%)
3	8 (50%)
Inflamație	
Ușoară	11 (68%)
Moderată	5 (32%)
Severă	0 (0%)
Balonizare hepatocitară	
Ușoară	10 (62%)
Moderată	5 (32%)
Severă	1 (6%)
Fibroză	
0	8 (50%)
1	5 (31%)
2	2 (12%)
3	1 (7%)
4	0 (0%)

avansate. Nu este suficient de clar mecanismul antioxidant defensiv, în special cel enzimatic în patogeneza NASH, care pare să fie redus la pacienții cu SHNA.

Pornind de la aceste considerații, este logic să se caute mijloace pentru a se obține echilibrul dintre stresul oxidativ și mecanismele antioxidante defensive, reducerea peroxidării lipidelor, și indirect, stoparea sau reducerea leziunilor la nivel hepatic.

CONCLUZII

Stresul oxidativ, evaluat prin nivelul seric al MDA, a fost crescut la majoritatea pacienților cu SHNA. Deși stresul oxidativ are un rol important în patogeneza SHNA, nu s-a constatat o corelație a acestuia cu gradul citolizei sau al steatozei, inflamației și fibrozei hepatice.

Tabelul 3: Coeficientul de corelație (r) între nivelul seric al MDA și parametrii evaluați la pacienții cu SHNA

Variabila	r	p
ALAT	0,15	0,91
Diabetul zaharat	0,36	0,13
Obezitatea	0,23	0,46
Trigliceride	0,18	0,80
Steatoza	0,12	0,99
Inflamația	0,13	0,94
Balonizarea hepatocitară	0,30	0,68
Fibroza	0,26	0,28

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Bibliografie

- 1 Marchesini G, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002; 35:497-499
- 2 Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
- 3 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Disease* 2001;21:27-41
- 4 Cortez-Pinto H. Oxidativ stress in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Steatohepatitis (NASH and ASH), pp 54-61. Falk Symposium No. 121. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001
- 5 Pessayre D, Berson A, Fromenty B. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001;21:57-69
- 6 Cortez – Pinto H, Baptista A, Camilo Me, Moura MC. Hepatic stellate cell activation occurs in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 4B:87-90
- 7 Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(Suppl):488S-494S.
- 8 Suematsu T, Matsumura T, Sato N et al. Lipid peroxidation in alcoholic liver disease in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1981;5:427-30
- 9 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474
- 10 Yang SQ, Lin HZ, Lane MD et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin in liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *PNAS USA* 1997;94:2557-2562
- 11 Paradis V, Mathurin P, Kollinger M et al. In situ detection of lipid peroxidation in chronic hepatitis C: correlation with pathological features. *J Clin Pathol* 1997;50:401-406
- 12 Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidativ stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2634-2649
- 13 Letteron P, Fromenty B, Terris B et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Journal of Hepatology* 1996;24:200-208
- 14 Koruk M, Taysi Set al. Oxidativ stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Science* 2004;34:57-62

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE MEDICINĂ INTERNĂ organizează

Al VI-lea CONGRES NAȚIONAL de MEDICINĂ INTERNĂ în perioada 6-8 aprilie 2006, la Călimănești-Căciulata

- Termenul de trimitere a rezumatelor lucrărilor pentru acceptare și stabilire a modului de prezentare este **1 februarie 2006**.
- Rezumatele (de maxim 250 cuvinte) vor fi trimise în două exemplare (litera 12) și pe suport electronic pe adresa:

Conf. Dr. D. Isacoff
Clinica Medicală, Spitalul Colțea
Bd. I.C. Brătianu Nr. 1-3, București, sector 3

Informații privind taxa de participare și condițiile de cazare vor fi anunțate ulterior.

EFECTELE TRATAMENTULUI CU INHIBITOR DE HMGC_oA- REDUCTAZĂ ASUPRA ACTIVĂRII PLACHETARE LA PACIENȚII CU DISLIPIDEMIE

Corina Homentcovschi¹, Minerva Muraru¹, Florentina Zăvoianu¹,
Horia Bumbea², Ion Bruckner¹

REZUMAT

Procesul aterosclerotic implică interrelația dintre mai multe verigi etiopatogenice. Cercetările actuale încearcă să clarifice aceste conexiuni complexe, în speranța găsirii unor remedii specifice.

Studiul a urmărit investigarea efectului pe care îl are tratamentul cu statine asupra activării plachetare la pacienți cu dislipidemie. Acest lucru s-a făcut prin măsurarea activării plachetare (exprimarea antigenelor CD 62P și CD 63) înainte de tratament cu statină, în timpul tratamentului și la o lună după întreruperea sa. Studiul a arătat că tratamentul hipolipemiant cu această clasă de medicamente reduce, alături de valorile colesterolului și trigliceridelor și expresia antigenelor de activare trombocitară. Tendința însă nu se menține, indicând necesitatea unui tratament susținut, pe o perioadă de timp mai lungă.

Cuvinte cheie: CD 62P, CD 63, activare plachetară

Spitalul Clinic Coltea — București

¹Clinica de Cardiologie

²Clinica de Hematologie

INTRODUCERE

Dislipidemia (și în special creșterea fracțiunii LDL-colesterol) este unul din factorii cei mai importanți ce intervin în aterogeneză. Mecanismele prin care creșterile de lipide serice promovează apariția și dezvoltarea plăcii de aterom sunt multiple. Printre acestea, anomaliile metabolismului lipidic antrenează dezechilibrarea secreției celulelor endoteliale, cu dominanța factorilor vasoconstrictori și procoagulanti. Ca urmare, apare creșterea adeziunii leucocitare, a permeabilității endoteliale pentru diferite molecule, proliferarea și migrarea fibrelor musculare netede, adeziune și agregare plachetară. Aceste procese au loc în mod continuu și lent, conducând la apariția bolii aterosclerotice și, în final, prin efracția plăcii, la complicațiile sale. Scăderea colesterolului circulant, în special a fracțiunilor aterogene, este urmată de o „liniștire“ a celulelor implicate în procesul de aterogeneză și deci în scăderea instabilității plăcii de aterom.

CD 62P (P-selectina, SELP, GMP 140) este o moleculă membranară a granulelor α plachetare, ce se redistribuie pe membrana trombocitului activat și în timpul degranulării sale; este considerată marker al activării membranare. (Figura 1) Deși este prezentă și pe celulele endoteliale (în membrana corpiilor Weibel-Palade), cea mai mare parte de P-selectină dozată plasmatic e de origine plachetară. Ea mediază adeziunea leucocitelor și plachetelor de endotelii, făcând parte din familia „adezinelor“. Importanța sa pentru plachete este sugerată de densitatea deosebit de mare de molecule de P-selectină pe suprafața trombocitului (~10.000 de molecule), mai mare de zece ori ca densitate decât pe celulele endoteliale.

CD 63 (LIMP, granulofizina, melanome associated antigen ME 491) este o glicoproteină din membrana lizozomală ce se găsește în mai multe tipuri de celule (plachetă, leucocit, melanocit) și are rol de semnalizare; ea este exportată la suprafața trombocitului în timpul activării și din această cauză este utilizată ca marker al endosmozei și al activării plachetare de secreție *in vivo*.

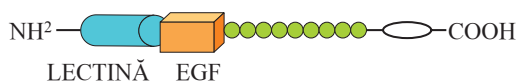


Figura 1: Structura moleculară a P-selectinei

SCOPUL STUDIULUI

Pornind de la prezumția că dislipidemia modifică starea de activitate a plachetelor, în studiul nostru, am urmărit efectul pe termen scurt al tratamentului cu statină asupra activării acestora. Efectul rapid asupra trombocitelor activate poate fi una din explicațiile eficienței precoce a administrării acestei clase de medicamente și justifică utilizarea sa în sindroamele coronariene acute.

DESIGN-UL STUDIULUI

Lotul de studiu a cuprins 20 de pacienți cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt și cu dislipidemie (hipercolesterolemie și mixtă). Subiecții au fost recrutați din cei internați în clinică, fără tratament ambulator în general; în mod special am urmărit să nu includem pacienți care beneficiaseră anterior de medicație anti-agregantă sau hipolipemiantă.

Subiecților selectați li s-au determinat inițial hemograma, nivelele serice de colesterol, trigliceride, CK, AST și ALT, procentul de plachete care exprimă antigenele CD 62P și CD 63. (Figura 2) Apoi s-a administrat timp de o lună Lovastatin 20 mg/zi, urmată de repetarea determinărilor de laborator. În acest răstimp, la jumătatea perioadei (după două săptămâni), pentru siguranța administrării medicamentului, s-au măsurat CK și GOT serice. Următoarea lună s-a întrerupt administrarea Lovastatinei și la sfârșitul intervalului s-au măsurat parametrii lipidici și markerii de activare plachetară.

S-a utilizat aceeași statină și aceeași doză pentru întregul lot: Lovastatin 20 mg/zi (Medostatin- Medochemie).

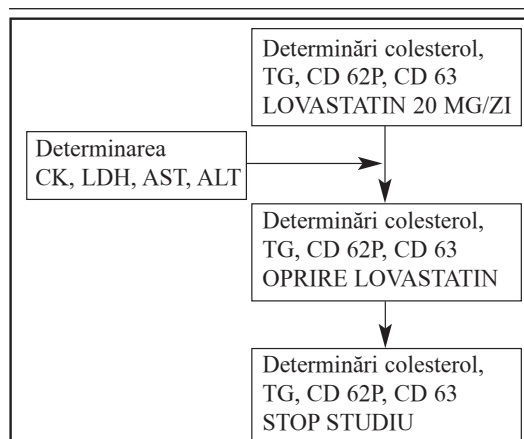


Figura 2: Design-ul studiului

TRATAMENTUL CU INHIBITOR HMGC_oA-REDUCTAZĂ

Determinarea CD 62P și CD 63 s-a făcut prin citometrie de flux.

Verificarea rezultatelor s-a făcut prin analiza statistică, utilizând aplicația Excel (statistică simplă), rezultând un $p < 0,05$.

REZULTATE

Studiul a fost finalizat pentru 18 pacienți; la 2 dintre pacienți medicația a fost întreruptă după primele două săptămâni, apărând creșteri semnificative ale enzimelor CK și LDH (de mai mult de 5 ori).

Lipidele serice au scăzut în timpul tratamentului, pentru a începe să crească din nou după oprirea administrării. Astfel, pornindu-se de la o medie a colesterolului total de 279 mg/dl, tratamentul cu statină a produs o scădere la o medie de 212 mg/dl, urmată de o recuperare parțială ulterioară, până la o medie de 225 mg/dl (la sfârșitul studiului). În ceea ce privește modificarea trigliceridelor serice, aceasta a fost, conform așteptărilor mai puțin marcată, pornindu-se de la o medie de 223 mg/dl, ajungându-se prin tratament la 202 mg/dl, cu o creștere ulterioară la 216 mg/dl (la încheierea urmăririi).

Evoluția markerilor de activare plachetară a fost după cum urmează: pentru CD 62P de la o medie de 5,14% a scăzut la momentul vizitei 2 la 3,41% și apoi a crescut până la 4,62%. Pentru CD 63 de la o medie inițială de 4,13% a scăzut la 2,16% sub tratament cu statină și a crescut după întreruperea tratamentului la 3,72%. Procentele de plachete cu activare mixtă CD 62P/CD 63 au fost: 8,13 inițial, 5,39 după administrare de statină și 7,45 la final după întreruperea tratamentului. Rezumând, activarea secreției și de membrană plachetară au scăzut o dată cu corectarea dislipidemiei și au avut apoi din nou o tendință de revenire la nivelele anterioare, fără însă a le atinge.

CONCLUZII

Rezultatele obținute arată că administrarea de Lovastatină reduce expresia markerilor de activare a secreției și de membrană a plachetelor, chiar după o perioadă de timp relativ scurtă, de o lună. Însă, acti-

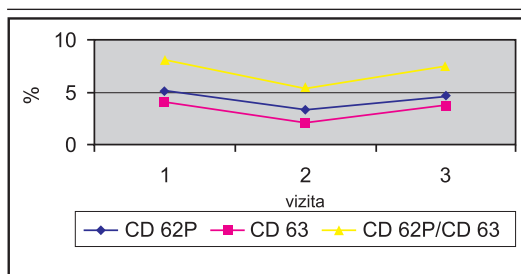


Figura 3: Evoluția markerilor trombocitari

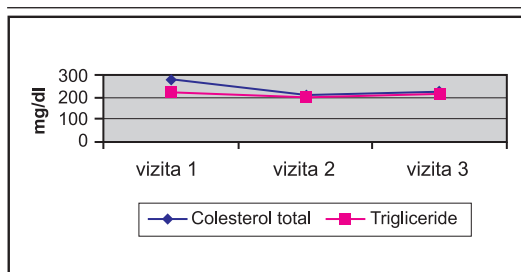


Figura 4: Evoluția lipidelor serice

varea plachetară crește din nou după întreruperea tratamentului de scurtă durată cu statină, ritmul creșterii fiind mai lent decât cel al scăderii inițiale. Din cauza faptului că lipidele serice au avut o scădere semnificativă statistic sub tratament, nu se poate determina cu precizie dacă rezultatul se datorează ameliorării dislipidemiei sau efectelor pleiotrope ale statinelor.

În studiul nostru nu am putut stabili o corelație între nivelul colesterolului sau trigliceridelor și gradul exprimării de antigeni plachetari CD 62P sau CD 63.

Din tendința de recuperare a valorilor inițiale ale lipidelor și ale markerilor de activare trombocitară, reiese că rezultate durabile ale tratamentului studiat nu se pot obține după intervale scurte de administrare, fiind nevoie de mai mult timp pentru consolidarea efectelor inhibitorilor de HMGC_oA-reductază.

Bibliografie

- 1 The Expert Panel, Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, *Circulation*, 2002; 106:3143-3421;
- 2 A. Blann, S.N. Nadar, G.Lip. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 2003, 24:2166-2179;
- 3 Pocket Guide to Prevention of Coronary Heart Disease, Borm Bruckmeier Verlag GmbH, Grunwald, Germany, June 2003, ISBN 3-89862-902-3;
- 4 CortiR, Badimon JJ. Biologic aspects of vulnerable plaque. *Curr. Opin Cardiol.*2002; 17:616-625
- 5 Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001; 104:365-372
- 6 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126
- 7 Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin*. 1996; 14:17-29



RO-NEXIUM110815

Puterea de a te Proteja

AstraZeneca 

Șos. Pipera-Tunari 2C, București 077190, România
Tel.: +40-21-2432520; Fax: +40-21-2432358

www.gastrosource.com


Nexium[®]
esomeprazol

AMPULOMUL VATERIAN. DIAGNOSTIC ȘI OPȚIUNI TERAPEUTICE

Sergiu Albu, Marcel Tanțău, Zeno Spârchez, Horațiu Branda,
Titus Șuteu, Radu Badea, Oliviu Pascu

REZUMAT

Scopul studiului a fost să evalueze metodele de diagnostic și tratament ale ampulomului vaterian utilizate în Clinica Medicală III.

Material și metodă: au fost luate în studiu 98 de cazuri, 55 bărbați și 43 femei, care au efectuat CPRE pentru suspiciunea de ampulom vaterian în perioada 2000-2003. Sensibilitatea, specificitatea și acuratețea ecografiei abdominale au fost calculate considerând CPRE ca „standard de aur” al diagnosticului. 21 dintre pacienți au efectuat CT și 6 pacienți colangio-RMN înaintea internării.

Rezultate: au fost confirmate 76 cazuri de ampulom vaterian. Sensibilitatea, specificitatea și acuratețea ecografiei au fost de 53,9%, 68,1% respectiv 57,1%. Valorile predictiv pozitivă (VPP) și negativă (VPN) ale ecografiei au fost de 85,4% respectiv 30%. Vizualizarea endoscopică directă a tumorii a fost posibilă în 59 de cazuri (77,6%), în celelalte 17 (22,3%) diagnosticul fiind posibil doar după sfincterotomia endoscopică. În 8 cazuri din 76 (10,5%) s-a efectuat o rezecție endoscopică dimensiunile tumorii fiind cuprinse între 1,5 și 2,5 cm, în 41 de cazuri (53,9%) s-a recomandat intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate, iar în 27 de cazuri (35,5%) s-a aplicat doar un tratament paliativ. Sensibilitatea examenelor CT și colangio-RMN efectuate înaintea internării în detectarea prezenței tumorii a fost de 52,3% respectiv 83,3%.

Concluzii: ecografia abdominală se dovedește o metodă utilă în diagnosticul ampulomului vaterian, având o specificitate și o VPP bune, fiind singura metodă, la ora actuală, utilizată ca screening în icterele obstructive. În cazul suspiciunii unui ampulom, un eventual diagnostic ecografic negativ trebuie completat obligatoriu cu alte metode de investigare mai performante, în cazul nostru CPRE.

Cuvinte cheie: ampulom vaterian, ecografie, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă

Clinica Medicală III, U.M.F. Cluj-Napoca, România

Adresa de corespondență:

Sergiu Albu
Clinica Medicală III, Secția de Gastroenterologie
str. Croitorilor 19-21
Cluj-Napoca, România
E-mail: sergiualbu@yahoo.com

INTRODUCERE

Ampula lui Vater reprezintă o zonă anatomică sub 1 cm de joncțiunea între duoden, calea biliară și canalul pancreatic principal cu o înaltă incidență de transformare malignă, carcinomul ampular fiind cea mai frecventă cauză de obstrucție biliară malignă după neoplasmul pancreatic cefalic. Incidența ampulomului este de 2,9 cazuri la 1 milion de locuitori¹; acesta reprezintă până la 10% din tumorile periampulare cu o rezecabilitate de până la 50-80%^{2,3}. Examenul ecografic reprezintă prima investigație efectuată la un pacient cu icter obstructiv⁴⁻⁶. Într-un studiu anterior efectuat în clinica noastră, sensibilitatea acestei metode în detectarea ampulomului a fost de 33%⁷. Examenul CT are o sensibilitate mai ridicată, de aproximativ 40% în relevarea prezenței tumorii.^{8,9} Ecoendoscopia (EUS) a reprezentat un considerabil pas înainte în explorarea acestei zone, având o sensibilitate superioară ecografiei (93-94% pentru tumorile <2 cm și 100% pentru cele >2 cm), putând preciza în 90-100% din cazuri și extinderea tumorii.¹⁰⁻¹² „Standardul de aur” în diagnosticul carcinomului periampular rămâne colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE), avantajele acestei metode constând în vizualizarea directă a tumorii, posibilitatea recoltării de biopsii.¹³ Unele studii au arătat că 25% din adenocarcinoame nu au putut fi identificate prin endobiopsie¹⁴, și mai ales efectuarea de manevre terapeutice: rezecții endoscopice (tumori <2 cm) sau montarea de proteze biliare. În ultima vreme s-a impus ca metodă diagnostică colangiografia-RMN (colangio-RMN) cu o sensibilitate de 88-90% și o specificitate de 95%.^{15,16} În viitor colangio-RMN va fi metoda diagnostică de elecție datorită furnizării de informații despre extinderea tumorii, raporturilor sale cu organele din jur, precum și datorită caracterului ei neinvaziv.¹⁷⁻²¹

SCOP

Scopul studiului nostru a fost să evalueze performanțele metodelor utilizate în Clinica Medicală III pentru diagnosticul și tratamentul ampulomului vaterian.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luate în studiu 98 de cazuri la care s-a efectuat CPRE pentru suspiciunea de ampulom vaterian în anii 2000-2003. Dintre aceștia 55 au fost bărbați cu vârsta medie de 62,5 ani (interval 51-92 ani) și 43 femei cu vârsta medie 59,6 ani (interval 48-86 ani), 53 dintre pacienți au fost din mediul urban și 45 din mediul rural. Toți pacienții au efectuat ecografie abdominală ca primă examinare și apoi CPRE, explorare care a reprezentat metoda de referință la care s-au

raportat celelalte investigații. Înainte de internare 21 de pacienți au efectuat CT, iar 6—colangio-RMN.

ANALIZA STATISTICĂ

Performanța ecografiei în diagnosticul ampulomului vaterian a fost determinată prin calcularea sensibilității, specificității și acurateței, a valorilor predictiv pozitivă (VPP) și negativă (VPN). S-a determinat de asemenea sensibilitatea CT și colangio-RMN la pacienții care au efectuat aceste examinări înaintea internării în clinica noastră.

REZULTATE

Diagnosticul de ampulom vaterian a fost confirmat în 76 de cazuri. Ecografia abdominală a detectat în toate cazurile dilatarea arborelui biliar, iar în 41 de cazuri prezența unei formațiuni tumorale identificate ca ampulom vaterian. În 35 de cazuri tumora a fost evidențiată doar prin CPRE, diagnosticul ecografic fiind diferit: litiază coledociană (18 cazuri), neoplasm de cap pancreatic (12) și colangiocarcinom distal (5). În 7 cazuri ecografia a suspectat existența ampulomului, dar aceasta a fost infirmată de către CPRE. În 15 cazuri atât examenul ecografic, cât și CPRE au infirmat existența unei tumori ampulare. (Tabelul 1)

Sensibilitatea, specificitatea și acuratețea ecografiei au fost de 53,9%, 68,1% respectiv 57,1%. Valorile predictiv pozitivă (VPP) și negativă (VPN) ale ecografiei au fost de 85,4% respectiv 30%.

Vizualizarea endoscopică directă a tumorii a fost posibilă în 59 de cazuri (77,6%), în celelalte 17 (22,4%) diagnosticul fiind posibil doar după sfincterectomia endoscopică.

În 8 cazuri din 76 (10,52%) s-a efectuat o rezecție endoscopică, dimensiunile tumorii fiind cuprinse între 1,5 și 2,5 cm. Urmărirea pacienților la 6 luni nu a relevat existența unei recidive.

În 41 de cazuri (53,9%) s-a recomandat intervenție chirurgicală. În 27 de cazuri (35,5%) s-a aplicat un tratament paliativ endoscopic: sfincterectomie (19 cazuri) și protezare (8 cazuri). Evoluția pacienților după paliere a fost favorabilă cu diminuarea semnificativă a icterului. (Tabelul 2)

Sensibilitatea examenelor CT și colangio-RMN efectuate de unii pacienți înainte de internare a fost de 52,3% (11 cazuri din 21), respectiv 83,3% (5 cazuri din 6), ambele metode prezentând o bună acuratețe pentru acest tip de patologie.

DISCUȚII

Ampulomul vaterian are cel mai bun prognostic dintre tumorile căilor biliare, diagnosticul precoce fiind esențial pentru posibilitatea unei intervenții radi-

AMPULOMUL VATERIAN. DIAGNOSTIC ȘI OPȚIUNI TERAPEUTICE

cale de succes. Rolul esențial în diagnostic este atribuit tehnicilor imagistice. În studiul nostru sensibilitatea și specificitatea ecografiei se încadrează în valorile recunoscute pentru această patologie, 1/3 distală a coledocului fiind dificil de abordat prin ecografie transabdominală.^{22,23} VPP este relativ mare, în schimb, VPN este scăzută (30%), ceea ce impune utilizarea unei metode suplimentare pentru diagnostic (în cazul nostru CPRE). În cazul celor 76 de pacienți confirmați cu ampulom vaterian am urmărit și investigațiile efectuate înaintea internării în clinica noastră. Astfel am observat că 80% din pacienți au fost explorați inițial pentru o hepatită acută virală A, iar la 41% dintre ei s-au continuat investigațiile și în sensul unei hepatite virale B sau C, ceea ce în opinia noastră a condus la o întârziere a diagnosticului.

În clinica noastră utilizăm combinația US-CPRE în cazul pacienților cu ictere obstructive, metode care s-au dovedit de succes în majoritatea cazurilor. Diagnosticul ampulomului vaterian s-a dovedit a fi dificil: examenul ecografic a evidențiat tumora doar în 41 de cazuri, în 59 de cazuri a fost observată endoscopic prin vizualizare directă, iar în 17 cazuri diagnosticul s-a stabilit doar după sfincterotomie endoscopică. Este de remarcat faptul că în aceste 17 cazuri examenul ecografic a relevat prezența ampulomului doar în 7 cazuri, în celelalte 10, ultrasonografia suspectând litiază coledociană⁴, colangiocarcinom distal² și neoplasm de cap pancreatic⁴, ceea ce confirmă importanța CPRE în diagnosticul ampulomului vaterian. CPRE oferă și posibilitatea unor gesturi terapeutice. Din păcate, rezecția endoscopică a putut fi aplicată într-un număr mic de cazuri (10,5%) datorită dimensiunilor sau extinderii tumorale. Recomandarea unei intervenții chirurgicale radicale s-a făcut, ținându-se cont de rezecabilitatea ridicată a tumorii, în 41 de cazuri, dar ea a fost posibilă doar la 25 de pacienți datorită extinderii tumorale mai mari decât cea apreciată preoperator. Chiar dacă unele studii consideră că stadializarea intraoperatorie este cea mai precisă²⁴, utilizarea CT și colangio-RMN ar fi foarte utile pentru aprecierea extinderii tumorale sau prezența metastazelor în vederea îmbunătățirii trierii preoperatorii a pacienților.

CONCLUZII

Ecografia abdominală se dovedește o metodă utilă în diagnosticul ampulomului vaterian, având o specificitate și o VPP bune, la ora actuală fiind singura metodă imagistică utilizată ca screening în icterele

Tabloul 1: Diagnosticul imagistic la 98 de pacienți studiați, cu suspiciunea de ampulom vaterian

Ecografie abdominală (nr. cazuri)	CPRE (nr. cazuri)	CPRE (nr. cazuri)
ampulom vaterian (=48)	ampulom vaterian litiază coledociană neoplasm pancreatic cefalic colangiocarcinom distal	41 ampulom vaterian (=76) 1 5 1
litiază coledociană (=28)	ampulom vaterian litiază coledociană neoplasm pancreatic cefalic colangiocarcinom distal	18 litiază coledociană (=10) 9 1 0
neoplasm pancreatic cefalic (=15)	ampulom vaterian litiază coledociană neoplasm pancreatic cefalic colangiocarcinom distal	12 neoplasm pancreatic cefalic (=9) 0 2 1
colangiocarcinom distal (=7)	ampulom vaterian litiază coledociană neoplasm pancreatic cefalic colangiocarcinom distal	5 colangiocarcinom distal (=3) 0 1 1

Tabloul 2: Terapia aplicată la 76 de pacienți cu ampulom vaterian

Metodă terapeutică	Număr de pacienți (%)
rezecție endoscopică	8 (10,5%)
paliere endoscopică	27 (35,5%)
- sfincterotomie	- 19 (25%)
- protezare	- 8 (10,5%)
intervenție chirurgicală radicală	25 (32,8%)
intervenție chirurgicală paliativă	16 (21%)

obstructive în majoritatea departamentelor de gastroenterologie. Datorită VPN scăzute în cazul suspiciunii unui ampulom, un eventual diagnostic ecografic negativ trebuie completat obligatoriu cu alte metode de investigare mai performante, pacienții studiați de noi efectuând CPRE.

Bibliografie

1 Anderson JB, Cooper MJ, Williamson R.C.N: Adenocarcinoma of the extrahepatic biliary tree. Am R Coll Surg Engl 1985; 67: 139-143

2 Sohn T.A, Lillemo K.D. Tumors of Gallbladder, Bile Ducts and Ampulla. In: „Gastrointestinal and Liver Disease“, Sleisenger & Fordtran, 7th Edition, Saunders, 2002: 1161-1164

3 Acalovschi M. Carcinomul ampulei lui Vater. In: „Tumorile căilor biliare“, Acalovschi M, Editura National, București, 1999: 237-276

4 Mircea P.A. Ultrasonography of the tumor-induced obstructive jaundice.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

- Rom J of Gastroenterol; 1996; 5 (3): 193-200
- 5 Bolondi L, Gandolfi L, Rossi A, et al. Ultrasound in the diagnosis of cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol* 1979; 71 (2): 168-176
 - 6 Cieszanowski A, Chomicka D, Andrzejewska M, et. al. Imaging techniques in patients with biliary obstruction. *Med Sci Monit* 2000; 6 (6): 1197-1202
 - 7 Spârchez Z, Fayyad E, Albu S, et al. Evaluarea ecografică a obstrucției biliare. Studiu retrospectiv comparativ cu colangiopancreatografia retrogradă endoscopică. *Rev Rom Ultrasonografie* 1999; 1 (2): 89-95
 - 8 Mukai H, Yasuda K, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography, part II. Tumors of the papilla and distal common bile duct. *Gastrointestin Clin N Am* 1995; 5: 763-772
 - 9 Rosch T, Brain C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography and angiography. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 188-189
 - 10 Skordilis P, Mouzas I.A, Dimoulis P.D, et. al. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. *BMC Surg* 2002; 2 (2): 1
 - 11 Midwinter M.J, Beveridge C.J, Wilsdon J.B, et. al. Correlation between spiral CT, EUS and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86 (2): 189-193
 - 12 Rosch T, Classen M. Endosonography in gastroenterology-an intermediate evaluation. *Z Gastroenterol* 1992; 30 (7): 473-480
 - 13 Kimichi N.A, Mindrul V, Broide E, Scapa E. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumours. *Endoscopy* 1998; 30 (6): 538-543
 - 14 Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K. Endoscopy biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. *Gastrointest Endoscop* 1990; 36: 588-592
 - 15 Bolog N, Constantinescu G, Oancea I, et. al. Magnetic resonance imaging of bile and pancreatic ducts: a retrospective study. *Rom J of Gastroenterol* 2004; 13 (2): 91-96
 - 16 Pamos S, Rivera P, Canelles P, et. al. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): diagnostic usefulness. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21 (4): 174-180
 - 17 Reimer P, Tombach B. Upper Abdomen: Liver, Pancreas, Biliary System and Spleen. In: „Clinical MR Imaging“, Reimer P, Parizel P.M, Stichnoth F.A, Springer Verlag; 1999: 270-273
 - 18 Cervi C, Aubi C, Tuech J.J, et al. Nuclear magnetic resonance cholangiography in biliary disease. *Ann Chir* 2000; 125 (5): 428-434
 - 19 Urban M, Holzer B, Sebesta C, et al. Efficacy of diagnosis of mechanical cholestasis by magnetic resonance cholangiography. *World J Surg* 2000; 26 (3): 353-358
 - 20 Irie H, Honda H, Shinozaki K, et. al. MR imaging of ampullary carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26 (5): 711-717
 - 21 Kim J.H, Kim M.J, Chung J.J, et. al. Differential diagnosis of periampullary carcinomas at MR imaging. *Radiographics* 2002; 22 (6): 1335-1552
 - 22 Chen C.H, Tseng L.J, Yang CC, et al. The accuracy of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, and transabdominal ultrasound in the detection and staging of primary ampullary tumors. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (42): 1750-1753
 - 23 Bakkevold K.E, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—assessment of resectability and factors influencing resectability in stage I carcinomas. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18 (5): 494-507
 - 24 Popovici A, Popescu I, Ionescu M.I, et al. Carcinomul periampular, alternative clinico-terapeutice. *Chirurgia* 2000; 95 (5): 407-424

PROGRESE TERAPEUTICE ÎN BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ INTESTINALĂ

PARTEA A II-A

L. Buligescu

REZUMAT

Clinica Medicală — Institutul Clinic
Fundeni

Rectocolita ulcero-hemoragică este a doua entitate din cadrul conceptului de BICI, definită drept inflamația ulceroasă și hemoragică a mucoasei colonului, mai mult sau mai puțin extinsă, care debutează și nu cruță niciodată rectul și căreia până în prezent nu i s-a dovedit o origine infecțioasă sau parazitară specifică. Patogenia este autoimună, iar evoluția clinică îndelungată, ondulantă, cu repetate episoade muco-hemoragice acute.

Infecțiile cu *Campylobacter jejunii* sau toxinele de *Clostridium difficile* pot determina un anumit tip de RCUH. Inflamația colonică ulcero-hemoragică este regăsită și în SIDA. Boli sistemice ca insuficiența renală cronică și bolile de colagen se pot însoți de asemenea de rectocolită ulcerativă. O formă de enterocolită hemoragică este observată și în purpura Henoch-Schönlein. În intoxicații cu Hg, Au sau după iradiere se pot observa de asemenea leziuni inflamatorii ale colonului.¹

Farmer³⁵ definește RCUH drept inflamație subacută sau acută a colonului și rectului, de etiologie și patogenie necunoscute, care prezintă următoarele caractere: 1) evoluție variabilă, prognostic nepredictiv și numeroase complicații locale și sistemice; 2) rectoragie, diaree, crampe abdominale, febră, anorexie, scădere ponderală; 3) tablouri endoscopic și radioscopic caracteristice.

Repartizarea geografică a afecțiunii este diferită. Prevalența bolii este variabilă, între 44 și 120 cazuri la 100 000 locuitori, fiind mai frecventă în țările cu nivel socio-economic dezvoltat. I se descrie o incidență bimodală în decadele III și V. Afecțiunea este frecventă între 30 și 60 de ani și rară sub 20 de ani. La negri, boala înregistrează o frecvență de 3 ori mai redusă decât la albi.

Mendeloff³⁶ descrie 6 caractere epidemiologice ale RCUH: 1) raportul F/B = 1,5 și constant; 2) bolnavii aparțin mai frecvent zonelor din vestul Europei decât celor din nordul continentului; 3) boala este mai frecventă în zonele urbane; 4) predomină la populația albă față de negri; 5) afecțiunea este mai frecventă la evreii care trăiesc în Europa și în America de Nord decât la populația neevreiască; 6) este mai frecventă în familiile cu bolnavi decât la cele fără.

În ultima jumătate de secol RCUH a atins un platou constant.

Cuvinte cheie: corticoterapie, Sulfasalazină, Azathioprină, Methotrexat.

Individualizarea tratamentului se face în funcție de următorii factori:

- extinderea inflamației
- activitatea bolii
- durata acesteia
- influența bolii asupra stării generale

Starea de nutriție precară grevează răspunsul la tratament. Vârsta la debut reprezintă și ea un factor predictiv pentru răspunsul la tratament. Debutul afecțiunii înaintea pubertății influențează nefavorabil răspunsul la tratament spre deosebire de cazurile în vârstă de 50 ani care au evoluție mai favorabilă.

Obiectivele tratamentului sunt:

- să redreseze starea de nutriție, să oprească diareea și hemoragia, să corecteze anemia, dezordinele hidroelectrolitice și hipoalbuminemia
- să controleze episoadele evolutive

TRATAMENTUL MEDICAL

Măsurile igieno-dietetice

Repausul la pat se recomandă în perioadele de activitate ale bolii, dar nu în mod excesiv, pentru că astfel favorizează flebita, trombozele și osteoporoza.

Spitalizarea este necesară în cazul lipsei de răspuns la tratamentul ambulatoriu, pentru a scoate bolnavul din mediul agravant și pentru a permite aplicarea unei terapii intensive pentru diareea necontrolată, febră, complicații.

Dieta își propune să pună colonul în repaus, să evite alimentele pe care bolnavul nu le tolerează, să asigure un aport caloric și proteic crescut. Alimentele care stimulează motilitatea colonului vor fi excluse (băuturi reci sau dulci, ciocolată, cafea, alcool). De asemenea, nucile și alunele sunt contraindicate.

Mecanismul intoleranței față de lapte nu este elucidat. Unii bolnavi prezintă deficit de lactază intestinală care ar putea explica intoleranța la lapte. În această eventualitate, regimul fără lapte evită diareea de fermentație.

Starea de denutriție este condiționată multifuncțional: aport alimentar insuficient, pierderi digestive, catabolism exagerat. Pentru corectarea denutriției se recomandă un aport caloric de 3000 calorii/zi și o rație proteică de 100-140 g/zi. Dezordinile hidroelectrolitice sunt corectate prin perfuzii de ser fiziologic până la 3 l/zi plus clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, calciu ionic, magneziu.

Dacă pe cale orală nu se poate asigura un aport caloric suficient, se va recurge la metode de alimentație enterale sau parenterale:

- alimentație enterală cu debit mic și continuu, care să furnizeze alimente naturale nedegradate

- alimentație enterală care furnizează aminoacizi, minerale și vitamine
- hiperalimentație parenterală intravenoasă, prin intermediul căreia se administrează soluții hiperosmolare de aminoacizi și acizi grași.

Tratamentul simptomatic

Acesta se adresează combaterii diareei, corectării anemiei și jugulării infecției. Mecanismul diareei este complex: disfuncția valvei ileo-cecale, malabsorbție și/sau secreție neadecvată de apă și electroliți de către mucoasa colonică inflamată.³⁷ Medicația antidiareică, concomitent cu oprirea diareei, calmează durerile abdominale și tenesmele rectale. Ca medicație antidiareică se folosesc: Difenoxilatul (Diarsed, Lomotil), Loperamida (Imodium) și anticolinergicele. Bolnavii cu RCUH devin dependenți de medicația antidiareică și măresc progresiv dozele.¹

Anemia feriprivă însoțește RCUH în 66% din cazuri.³⁸ În formele severe cu hemoglobină sub 6 g/dl se practică transfuzia de sânge. În celelalte forme, administrarea preparatelor de fier este suficientă pentru a corecta anemia în 1-3 luni. În cazurile febrile, la care se suspectează o infecție intestinală cu semne de peritonită, se va asocia terapia antibiotică.³⁹ Pentru germeii Gram-negativi se administrează Gentamicină, Clindamicină, Ticarcilină, iar pentru anaerobi, Metronidazol. În prezența stărilor septice crește rata dilatației acute a colonului.

Tratamentul patogenic

Cortizonicile se aplică sistematic, pe cale orală în formele evolutive medii și severe. Se administrează în doză zilnică de 40-60 mg, timp de patru săptămâni, după care se scade doza progresiv, în funcție de evoluția clinică. S-a demonstrat existența unei relații efect/doză. Efectele Prednisonului în doze de 40-60 mg/zi sunt semnificativ mai bune față de doza de 20 mg/zi.⁹¹ În curele de atac se recomandă doza zilnică de 40 mg. Beaugerie și colab.⁹¹ recomandă administrarea cortizonului în trepte:

- inițial per os – 40 mg/zi
- în absența ameliorării se mărește doza la 1 mg/kg corp/zi pentru două săptămâni
- în caz de eșec se trece la calea intravenoasă pentru patru săptămâni

În formele severe și fulminante se administrează pe cale endovenosă Metilprednisolon 1 g/zi, timp de 5-7 zile, după care se trece la schema pe cale orală. În formele fulminante puls-terapia cu Metilprednisolon evită în multe cazuri colectomia de urgență. În curele prelungite, Metilprednisolonul se asociază cu 5-ASA. Curele prelungite de Prednison nu oferă protecție față de recidive.⁴⁰

Calea de administrare și posologia terapiei cortizonice variază cu severitatea și gradul de activitate ale bolii. În formele medii, cu localizare distală, este de preferat administrarea Hidrocortizonului în clismă.

PROCESE TERAPEUTICE ÎN BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ INTESTINALĂ

Pentru administrarea pe cale rectală s-au imaginat preparate de cortizon de tipul Betametazonei, Betnosolului, Budesonidei și a Metasulfobenzoatului de prednisolon. Și cortizonicele administrate pe cale orală ajung în plasmă.⁴¹

Beneficiul terapiei cortizonice pe cale orală la primul episod acut de RCUH este de 77,8% față de placebo 29%. În formele fulminante, pulsterapia cu Metilprednisolon în perfuzie induce remisiunea în 73% din cazuri.⁴² Asocierea imunodepresoarelor are rezultate controversate.

Efectele adverse ale terapiei cortizonice sunt restrânse și se datorează de cele mai multe ori pulsterapiei prelungite. Dintre efectele adverse se menționează: tulburări hidroelectrolitice (22,2%), complicații infecțioase (15,5%), manifestări psihotice (14,4%). Sub corticoterapie s-a redus considerabil riscul perforației colonice.

Terapia imunosupresoare

Aceasta este indicată în cazurile refractare la cortizon. S-au împlinit 20 de ani de la aplicarea imunosupresoarelor în tratamentul RCUH.⁴⁴

Azathioprina (AZA) a fost utilizată cel mai frecvent, în doză de 2 mg/kgcorp/zi, care in vivo se transformă în 6-mercaptopurină (6-MP). Aceasta din urmă se poate administra ca atare în doză de 1,5 mg/kgcorp/zi, iar Methotrexatul 25 mg/săptămână.

Calea de administrare este orală, într-o singură priză la masa de prânz. Calea intravenoasă sau doza de încărcare nu scurtează perioada de așteptare.⁴⁹

În caz de lipsă de răspuns la AZA în doză de 2-2,5 mg/kgcorp, creșterea dozei la 3 mg/kgcorp/zi restabilește răspunsul la 80% dintre rezistenți.⁵⁰

Indicațiile AZA/6-MP sunt:

- rectitele și rectosigmoiditele refractare la cortizon
- contraindicații sau refuz ale tratamentului chirurgical
- cazurile care nu răspund la Ciclosporină

Studiile lui Leonard-Jones și colab.^{46,47} la care se adaugă și studiul lui Jewell⁴⁸ demonstrează valoarea AZA în tratamentul RCUH. Din 4 studii controlate, în 3 s-a obținut răspuns favorabil în 80% din cazuri. 43% din cazurile refractare la cortizonice au răspuns complet la AZA 2 mg/kgcorp/zi și 30% s-au ameliorat. Tratamentul de întreținere cu 6-MP menține rezultatele obținute cu AZA. În alte studii,⁴⁸ Azathioprinei nu i se recunoaște nici un merit în tratamentul RCUH, iar valoarea terapiei de întreținere este nulă. În formele fistulizante, eficacitatea AZA/6-MP este mediocră, cicatrizarea fistulelor, obținându-se în 30-40% din cazuri. Într-un interval de 1-5 ani se înregistrează recidive în 75% din cazuri. În cursul RCUH eficacitatea AZA/6-MP pentru prevenirea recidivelor și sevrajul corticoterapiei este de 60-70%.⁵¹ Efectele adverse sunt identice cu cele din B.C.

Methotrexatul (MTX) am văzut că este un antifolitic, care se administrează în doză de 15 mg/săptămână. În RCUH este aplicat numai în cazurile în care AZA este ineficace sau rău tolerată. Eficacitatea sa este contradictorie.

Ciclosoprina (Cs) poate fi administrată pe cale orală sau endovenoasă. Absorbția are loc la nivelul jejunului. Cs sub formă de microemulsii ameliorează biodisponibilitatea preparatului. Durata curei de Cs este de 3-4 luni și de regulă se asociază cu AZA/6-MP. Eficacitatea Cs după 3 luni de tratament este de 60-80%, permițând evitarea colectomiei în formele severe în același procentaj. După Marteau și colab.⁶⁶ în formele de RCUH utilitatea Cs nu este dovedită. Sub Cs 15% din cazuri fac un episod sever care necesită administrarea de cortizonice intravenos.

Trebuie controlat nivelul sanghin al Cs. În administrarea pe cale endovenoasă, concentrația sanghină a Cs oscilează între 200 și 350 mg/ml. Pe cale orală, nivelul este de 150-300 mg/ml. Se contraindică administrarea concomitentă de Eritromicină fiindcă aceasta mărește concentrația sanghină de Cs.

În timpul tratamentului cu Cs vor fi supravegheate presiunea arterială, creatinina, acidul uric și semnele de colestază. Principalul efect toxic al Cs este insuficiența renală acută care este dependentă de doză și necesită reducerea acesteia. Mai pot apărea tremurături, paretezii, hipertricoză și tulburări gastrointestinale. Incidența efectelor adverse se reduce considerabil în administrarea prin climă a Cs, dar nu ni se pare o cale de administrare corespunzătoare atâta timp cât Cs se absoarbe la nivelul jejunului.

Sulfasalazina este în arsenalul terapeutic al RCUH de peste 50 de ani. Ea unește printr-o punte azoică un agent antibacterian (sulfapiridina) cu un agent antiinflamator (5-aminosalicilatul). Cea mai mare parte a medicamentului este absorbită ca atare în jejun-ileon și aproximativ 10% excretat prin urină. Restul se reîntoarce la intestin pe cale entero-biliară. Ajunsă la nivelul colonului, Sulfasalazina este scindată de flora bacteriană în 5-aminosalicilat și sulfapiridină.⁵² Sulfapiridina este absorbită în timp ce 5-aminosalicilatul rămâne la nivelul mucoasei colonice.

Acțiunea farmacodinamică a Sulfasalazinei se datorează în principal 5-aminosalicilatului, care se fixează pe colagenul mucoasei colonice. La acest nivel exercită acțiune antiinfecțioasă, predominant asupra germenilor anaerobi, favorizează transportul apei și electroliților și inhibă sinteza unor prostaglandine.⁵³

Asocierea antibioticelor la Sulfasalazină reduce efectul acesteia din urmă. Rezultatele terapeutice optime se obțin la un nivel sanghin al sulfapiridinei de 20 mg/ml care corespunde unei doze zilnice de Sulfasalazină de 2-3 g.⁵⁴ Acțiunea Sulfasalazinei este mai rapidă pe cale rectală decât orală.⁶⁶

Efectele adverse ale Sulfasalazinei sunt numeroase și majoritatea se datorează sulfapiridinei. Ele se clasifică în:

- minore: cefalee, febră, erupții cutanate
- majore: anemie hemolitică datorită deficitului de glucozo-6-P-dehidrogenază, methemoglobinemie, corpi Heinz, agranulocitoză⁵⁵

Frecvența efectelor adverse este de 12-14%, ea crescând cu doza, fiind mult mai mare la doza zilnică de 4 g.⁵⁶ Întrucât 80% dintre efectele adverse ale Sulfasalazinei se datorează sulfapiridinei, în ultimii 15 ani s-a renunțat la aceasta din urmă și s-au conceput numai preparate de aminosalicilat fără sulfapiridină.

5-ASA este absorbită în proporție de 100% la nivelul duodeno-jejunului. Pentru a ajunge la colon trebuie condiționată. Condiționarea se face fie prin învelirea 5-ASA în rășini acrilice sau în etil-celuloză, fie prin legarea moleculei de 5-ASA cu azodisalicilat de sodiu (Dipentum). În această ultimă modalitate 5-ASA este eliberat prin acțiunea enzimelor bacteriene. Administrarea de 5-ASA prin clismă determină remisiunea RCUH în 4 săptămâni în 80% din cazuri⁵⁷.

Pe cale orală 5-ASA este activă în formele moderate de RCUH în doză zilnică de 2-4 g, obținându-se remisiune în 60% din cazuri.⁵⁸

Acțiunea 5-ASA în RCUH este complexă: antibacteriană, antiinflamatorie, imunosupresoare și antioxidantă. 5-ASA traversează mucoasa intestinală unde este rapid acetalată de celulele epiteliale în N-acetil-5-ASA.⁵⁹ Produsul acetalat al 5-ASA nu reușește să mai traverseze epitelul intestinal în aceeași proporție ca 5-ASA.⁶⁰ 5-ASA poate fi administrată și sub formă de supozitoare (1 g/zi) în formele cu localizarea exclusiv rectală a inflamației.⁶⁶

În vederea prevenirii recidivelor 5-ASA se administrează pe cale rectală sau orală. În prezent există și alte preparate de 5-ASA, ca de exemplu o mesalamină încapsulată în microgranule de etil-celuloză și dozată la 250-500 mg/capsulă. Asacolul este mesalamină învelită în eutracit-S. Mai există și alte preparate de 5-ASA ca Mesalul, Clamoxalul, Salofolk, Olsalazină, Dipentum.

4-ASA are efecte asemănătoare cu 5-ASA (Mesalamina), dar are efecte mai stabile decât aceasta.⁶⁰ Și 4-ASA poate fi administrată atât per os, cât și în clismă în doză de 2 g. În cure prelungite se obține remisiunea completă a RCUH în 46% din cazuri și ameliorare în 31%.⁶⁰ Se preferă administrarea sub formă de clismă vespérală: 2 g la 60 ml ser fiziologic, obținându-se ameliorări în 83% din cazuri¹. Mecanismul de acțiune al 4-ASA este asemănător cu al Mesalaminei, respectiv inhibarea sintezei prostaglandinelor și a leucotrienei, ca și curățarea radicalilor liberi. În mecanismul de acțiune al Olsalazinei se menționează ca efecte particulare inhibiția sintezei PG E2 și creșterea prostacilinei. Tratamentul de între-

ținere cu Olsalazină previne recidivele. Rata recidivelor sub Olsalazină este de 23% față de 45% sub placebo.^{61,62}

În formele minime-moderate, tratamentul de primă intenție constă în administrarea per os a unui aminosalicilat (Mesalazină) în doză de 3-4 g/zi, Sulfasalazină 4-6 g/zi sau Olsalazină 2-3 g/zi. Sulfasalazina este preferată în cazurile cu manifestări reumatismale asociate. Dacă după 4 săptămâni se obține ameliorare, dar nu remisiune, se va continua același tratament.⁶⁶ Dacă după 4 săptămâni nu se obține ameliorare se va asocia corticoterapia per os. Cortizonicele sunt indicate de la început în formele mai severe și în formele cu peste 6 scaune sanghinolente pe zi.

Oleul de pește și alți inhibitori ai 5-lipooxigenazei au proprietăți antiaterogenice pe care le exercită prin reducerea trigliceridelor și a lipoproteinelor,⁶³ prin reducerea agregării plachetare, a tensiunii arteriale, prin modificări ale umidității membranei celulare și prin efecte antiinflamatoare majore.⁶⁴ Acidul eicosapentanoic (AEP) este încorporat în fosfolipidele de membrană, înlocuind acidul arahidonic. În acest fel, se reduce disponibilitatea de acid arahidonic pentru sinteza prostaglandinelor și a tromboxanului. AEP intră în competiție cu acidul arahidonic pentru ciclo- și lipo-oxigenaze. În RCUH, concentrațiile leucotrienei B4 și a prostaglandinei E2 în mucoasa rectală sunt crescute. Nivelul acestora scade în remisiunea bolii.⁶⁵ Antiinflamatoarele nesteroidiene agravează evoluția RCUH prin intermediul cicloxigenazei. În RCUH severă nivelul seric al AEP este scăzut.

Mc Call și colab.⁶⁷ au tratat 6 cazuri de RCUH cu 3-4 g de AEP pe zi. Mecanismul prin care efectele benefice constă în reducerea producției de leucotrienă B4 la nivelul mucoasei rectale. Interferează de asemenea cu scăderea hidrolazelor acide ale lizozomilor. Uleiul de pește modifică și expresia receptorilor de membrană. Pe lângă reducerea leucotrienei B4 se mai observă reducerea IL-1 sub acțiunea AEP. AEP este încorporat în membrana celulară, dislocând acidul arahidonic și intrând în competiție cu acesta pentru ciclo-oxigenaze și lipo-oxigenaze.

Inhibitorii 5-lipooxigenazei și ai leucotrinelor, acționează prin reducerea mediatorilor solubili ai inflamației. Leucotrinele promovează inflamația prin stimularea migrării neutrofilelor,⁶⁸ a agregării neutrofilelor și monocitelor,⁶⁹ a eliberării enzimelor, a creșterii permeabilității capilare, a contracției musculaturii netede și a producției de mucus. 5-lipooxigenaza este prima enzimă implicată în producerea leucotrinelor. Prima treaptă în sinteza leucocitrienelor este reprezentată de eliberarea acidului arahidonic din lipidele membranare prin intermediul fosfolipazei A2. Dintre medicamentele cu potențial de inhibare a fosfolipazei A2 sunt cunoscute antimalaricele, Lidocaina și antagoniștii calciului ionic, iar dintre cele care inhibă 5-lipooxigenaza

PROCESE TERAPEUTICE ÎN BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ INTESTINALĂ

menționăm: antioxidanții (Vitamina E, Acidul norhidroguiaretic, Fenilpirazolina și Acidul hidroxic. ^{70,71} Acidul hidroxic inhibă leucotriena B4 în fragmentele de mucoasă rectală în proporție de 52%.⁷²

Zileutonul este un inhibitor puternic al 5-lipooxigenazei, care se administrează în doză de 3 × 800 mg/zi timp de 4 săptămâni.⁷³ Sub tratament cu Zileuton, concentrația leucotrienei B4 scade de la 4,9 mg/ml înainte de tratament la 0,7 mg/ml după 8 ore de tratament. Tabloul clinic se ameliorează mai ales la bolnavii care nu primesc concomitent Sulfasalazină sau 5-AZA.

Cromoglicatul disodic este un dicromon sintetic aplicat mai ales în prevenirea crizelor de astm bronșic, ca și în tratamentul altor stări de hipersensibilitate. În numeroase studii controlate s-au înregistrat unele beneficii și în tratamentul crizelor acute de RCUH, deși, după alți autori gradul infiltrației eozinofile a mucoasei rectale nu se corează cu răspunsul la cromoglicat disodic^{73,74}.

În RCUH cromoglicatul se administrează în doze mai mari decât în astm: per os 300-800 mg/zi și în clismă 200 mg. Dintr-un lot de 26 de cazuri de RCUH tratate cu cromoglicat, 14 s-au ameliorat (54%). În decursul studiului s-a mărit progresiv doza de cromoglicat, ajungându-se la 2 g/zi. În timpul tratamentului starea generală se ameliorează considerabil, înregistrează o oarecare regresie și a leziunilor. Din contră, numărul scaunelor și al rectoragiilor rămâne nemodificat.

Medicația anti-TNFα cuprinde Infliximabul și Natalizumabul. Acestea, din cauza rezultatelor intens contradictorii, spre deosebire de B.C., n-au intrat în schema terapeutică a RCUH.⁹²

Interferonul alfa și beta ameliorează evoluția RCUH în 80% din cazuri.^{75,76}

Anestezice locale. Inflamația mucoasei rectale se datorează în parte creșterii tonusului adrenergic, care antrenează vasoconstricție, *turn-over* epitelial exesiv și aflux de limfocite T în lamina propria. Anestezicele locale limitează refluxul axonal.

Lidocaina 2% induce remisiune tranzitorie în toate cazurile, cu recidivă secundară în 30-70% din cazuri.⁷⁷ Rapirocaina reduce diareea și ameliorează leziunile histologice.⁷⁸

Nicotina a fost aplicată în tratamentul RCUH în urma observației că afecțiunea este de 5 ori mai frecventă la nefumători, iar la tabagici în perioadele de abinență apar episoade acute de RCUH.⁷⁷ La bolnavii care au renunțat la fumat se administrează nicotină sub formă de gumă. Nicotina este ineficăce la bolnavii care n-au fumat.⁷⁹ Nicotina are eficiență superioară față de placebo.^{80,81} Nicotina e mai puțin eficace decât cortizonicele. Eficacitatea pare dependentă de doză și nu apare decât la o nicotinemie de 8-11 g/ml (doza >22 g/ml). La această doză efectele secundare

sunt importante (iritația cutanată, astenie, grețuri, cefalee, tulburări de somn). Administrarea sub formă de clismă a nicotinei 15 mg asociată cu 5-AZA (800 mg) este mai eficace.

Heparina. Anumiți compuși din structura heparinei (glycoaminoglicanii) au proprietăți antiinflamatorii.^{82,83} Numeroase lucrări^{84,85} au demonstrat eficiența tratamentului cu heparină standard sau cu greutate moleculară mică, singură sau asociată cu cortizone și/sau 5-AZA.

Tratament acționând asupra florei intestinale

Eficacitatea antibioticelor n-a fost dovedită. Prin administrarea sușei *E. Coli nepatogenă Nissle 1917* s-au obținut rezultate clinice, endoscopice și histologice similare celor obținute cu 5-ASA.⁷⁷

Allopurinolul. Asocierea Allopurinolului la 5-AZA nu ameliorează rezultatele⁸⁶.

Alte tratamente pe cale rectală

Clisma cu acizi grași cu lanțuri scurte nu aduce beneficii semnificative. Clismele cu Sucralfat (10-20 g/100 ml ser fiziologic/zi timp de 4 săptămâni),⁸⁷ cu Cromoglicat disodic⁸⁸ sau cu IgG⁸⁹ au fost mai puțin eficace decât cele cu cortizon. Clisma cu factor de creștere epidermic aduce unele beneficii,⁹⁰ înregistrându-se un procent de remisiune de 10/12.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Progresele făcute în tratamentul medical al afecțiunii în ultima jumătate de secol ca și evoluția benignă a RCUH la noi în țară au redus la jumătate indicațiile chirurgicale, fiind evaluate de către Busson la 18%. Probabilitatea cumulativă a operației este evaluată la 8 ± 2% după 5 ani de evoluție și la 15,4% după 10 ani.⁹³

În afara indicațiilor de urgență pentru complicații (hemoragie masivă, perforație, colectazie, colită gravă neresponsivă la tratamentul medical), intervenția chirurgicală se mai impune în cazurile care refuză, sunt rezistente sau intolerante la tratamentul medical⁹⁴.

În unele situații, nerecurgerea la intervenție chirurgicală poate să amenințe viața bolnavului:

- formele fulminante care nu răspund după 5 zile tratament medical intens;
- complicațiile care pun în pericol viața bolnavului: perforație, abces, hemoragie masivă, stenoză colonică, megacolon toxic, fistule sau abcese perianale, malignizare;
- formele cronice severe, însoțite de scădere ponderală masivă, rezistente și/sau efecte adverse la tratament (uveita, pioderma gangrenosum). Indicația chirurgicală cea mai frecventă este reprezentată de evoluția cronică a RCUH, care determină leziuni scleroretractile, manifeste prin diaree severă, hemoragie rectală abundentă

tă, denutriție importantă, manifestări sistemice, anemie severă, hipoalbuminemie, hipocolesterolemie.⁹³

Tratamentul chirurgical al RCUH se desfășoară în mai multe etape. În afara urgenței se practică o intervenție în 2 timpi: stomie temporară, urmată de colectomie totală cu anastomoză ileo-anală. În unele cazuri se efectuează ileostomie de protecție.

În caz de colită acută severă, intervenția chirurgicală se desfășoară în 3 timpi:

- a. colectomia totală salvează viața bolnavului;
- b. anastomoza ileo-anală protejată de o ileostomie;
- c. închiderea ileostomiei.⁹¹

Scăderea ponderală mai mare de 10% și hipoalbuminemia sub 2,5 g% impun de asemenea, intervenție chirurgicală în mai mulți timpi.

În primul timp se efectuează colectomie totală cu ileostomie și sigmoidostomie. După 3 luni colectomia este succedată de anastomoză ileo-anală sau rectală.

Bolnavii supuși terapiei cortizonice prelungite au risc de 3,7 ori mai mare de a dezvolta complicații postoperatorii și de 5,5 ori mai mare de a face complicații grave.⁹⁵ Și acestor bolnavi li se va efectua colectomia în mai mulți timpi.

TRATAMENTUL FORMELOR CLINICE

Formele minore și moderate

Acestora li se aplică terapia expusă mai sus, neavând nevoie de colectomie.

Forma gravă

Aceasta este recunoscută după criteriile de severitate Truelove și Witts, criteriile Oxford, Travis și Lichtiger. Criteriile Travis definesc scorul pentru colectomie:

- a. peste 8 scaune glero-sanghinolente pe zi;
- b. 3-8 scaune glero-sanghinolente pe zi + proteine C reactivă >45 mg%.⁹⁷

În această formă se recurge la tratamentul medical și în caz de rezistență sau complicații, la colectomie. Eficiența cortizonicelelor este bine stabilită de Treulove.⁹⁸ Proporția remisiunilor la o doză mare (100 mg/zi) este de 32%, iar mortalitatea 5%. Asociind cortizonicele pe cale endovenoasă și alimentația parenterală, rata remisiunii crește la 73%.⁹⁹ În forma gravă, cortizonicele se administrează de la început intravenos.¹⁰⁰ Rezultatele cele mai bune se obțin cu doza de 1 mg/kgcorp.¹⁰¹ Antibioticele nu trebuie administrate sistematic. Utilizarea lor este recomandată când se suspicionează originea infecțioasă a colitei, în caz de coprocultură pozitivă sau când biopsia colonică evidențiază o inflamație septică.

Dintre imunomodulatoare se folosesc Ciclosporina, Tacrolimus, Heparina și citaferezele leucocitare. Cs se administrează pe cale endovenoasă în doză de 4 mg/kgcorp/zi, având eficiență asemănătoare cortizo-

nicelor. Remisiunea obținută cu Cs poate fi menținută în 50% din cazuri cu Azathioprina.¹⁰²

În privința Tacrolimusului, studiile controlate sunt insuficiente pentru a permite o concluzie fiabilă. Eficacitatea pare asemănătoare cu a Cs, dar toxicitate mai mare: diabet, citopenie și insuficiență renală.

Infliximabul pare eficient în formele severe, rata răspunsului imediat fiind de 55-80%.^{103,104} În formele corticorezistente nu s-au obținut rezultate, răspunsul fiind identic la Infliximab și la placebo.¹⁰⁵

Dacă după 7 zile de tratament energetic, situația rămâne neschimbată, se recurge la colectomie. Colectomia segmentară este inefficientă, întrucât există risc major de puseu grav pe colonul restant. Colectomia subtotală cu ileostomie și sigmoidostomie prin laparotomie este intervenția preferată.⁹⁶ Principala complicație postoperatorie este stenoza,¹⁰⁶ care survine în 5-25% din cazuri. Colectomia subtotală pe cale laparoscopică este în curs de evaluare.¹⁰⁷

Coloproctectomia totală cu anastomoză ileo-anală nu este recomandată, fiind grevată de o largă morbiditate postoperatorie (25-58%).¹⁰⁶

Dacă albuminemia scade sub 2 g%, devin necesare perfuzii de albumină umană, iar în caz de anemie severă (Hb <6 g%), perfuzii de sânge. Profilaxia trombozelor se face cu heparină cu greutate moleculară joasă.¹⁰⁸

Forma recidivantă

Factorii de risc ai recidivelor sunt reprezentați de persistența diareei, a rectoragiilor, nivelul crescut al proteinei C reactive, a coloproctectinei fecale, plasmocitoza pe biopsia rectală și dieta fără fibre.^{109,110} Forma recidivantă este neobișnuită la tabagici.

Se vor combate factorii predictivi ai recidivelor și se va prelungi tratamentul cu derivați salicilați per os până la 1 an. Doza zilnică de Sulfasalazina este de 2 g, iar de Mesalazina - 1,6 g. Incidența recidivelor este mai mare la bolnavii tratați cu 5-ASA față de Sulfasalazină. Cu Olsalazină (Dipentum) se obțin rezultate mai bune decât cu Mesalazină (Asacol).¹¹¹

Cortizonicele nu sunt capabile să prevină recidivele. În schimb, imunosupresoarele și în special asocierea 5-AZA și Sulfasalazina, dau rezultate satisfăcătoare. Nicotina, de asemenea, nu dă rezultate în prevenirea recidivelor.¹¹²

RCUH în timpul sarcinii

Dacă forma este activă sau severă, se recurge la cortizonice în clismă. Sunt contraindicate Ciclosporina și imunodepresoarele. Dacă RCUH este liniștită, bolnava poate să-și continue sarcina. În continuare se vor lua măsuri de contracepție.

RCUH la vârstnici

Înregistrează în general o evoluție mai severă. Răspunsul la tratament este asemănător cu al vârstelor tinere, dar toleranța la doze mari de Prednison și la imunodepresoare este mai mică. Bolile asociate vârstei

a III-a (ateroscleroza, HTA, diabet zaharat, cardiopatie coronariană, insuficiența respiratorie) complică tratamentul.

Terapia cortizonică sistemică va fi aplicată numai în cazurile care nu au răspuns la clismele cu Bedsonid. Preparatele de 5-ASA sunt bine tolerate. În formele nereceptive la tratamentul medical se va recurge la proctocolectomie totală, în general bine suportată. Rata formei fuminante, ca și atitudinea terapeutică sunt aceleași ca la tineri.

CONCLUZIE

Au fost prezentate progresele făcute în ultimul deceniu în tratamentul B.I.C.I., care au redus semnificativ prevalența populațională și gravitatea bolii. În tratamentul B.C., Infliximabul reprezintă medicamentul cel mai eficient, iar în RCUH, asocierea cortizonicelor cu Sulfasalazina.

Bibliografie

- Farmer G.R.: Ulcerative Colitis. History and epidemiology in Bockus Gastroenterology (sub.red.Berek) vol.4. Saunders Comp.Philadelphia 1985, pag.2137-9.
- Mendeloff A.I.: The epidemiology of inflammatory bowel disease – Cl. Gastroenteol.1980, 9, 259-270.
- Kirsner B.J., Wall A.J.: Inflammatory bowel diseases. Edited by Lea and Febiger. Philadelphia 1975, pag. 279-293.
- Ormerod T.P.: Observation on the incidence and cause of anemia in ulcerative colitiGut 1967, 8, 107-114.
- Levison M.E.: Peritonitis and intra-abdominal abscess – in Principles of Practices of Infection Disease (sub red. Mandell G.I. a.o.) New York Wiley and Son. 1979, pag. 609.
- Lennard – Jones a.o.: Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission – Lancet 1965, 1, 188.
- Lee D.A.H. a. o.: Plasma prednisolone levels and adrenocortical responsiveness after administration of prednisolone – 21-phosphate as a retention enema-Gut 1979, 20, 349.
- Truelove S.C., Witts L.J.: Cortisone in ulcerative colitis. Final raport on a therapeutic trial – Br. Med.J. 1955, 2, 1041-8.
- Goldgraber M.B., Kirsner J.B., Palmer W.L.: The role of ACTH and adrenal steroids in perforation of the colon in ulcerative colitis. A clinical pathologic study – Gastroenterol. 1957, 33, 434-456.
- Kirk A.P., Leonard Jones J.E.: Controlled trial of azothioprine in chronic ulcerative colitis – Br. Med. 1982, 184, 1293
- Desreumaux P.: Immunosuppresseurs et MICI – Gastroenterol. Cl.Biol.2004, 28, 685-95.
- Kirk A.P., Leonard Jones J.E.: Controlled trial of azothioprine in ulcerative colitis – Br. Med. 1962, 284, 1291-2.
- Lennard Jones J.E., Misiewicz J.J., Parrish J.A. a.o.: Prospective study of outpatients with extensive colitis – Lancet 1974, 1, 1065-7.
- Jewell D.P., Truelove S.C.: Azothioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial – Br. J. Med. 1974, 4, 627-630.
- Sandborn W.J. a.o.: Lock of effect of intravenous administration on time to respond to azothioprine for steroid treated Crohn's disease – Gastroenterol. 1999, 117, 527-35.
- Barbe L. a.o.: Dose raising of azothioprine beyond 2,5 mg/Kg/day in Crohn's disease maladies who fail to improve with a standard – Gastroenteology 1998, 114-3794.
- Lobo A.J. a.o.: The role of azothioprine in the management of ulcerative colitis – Dis. Colon Rectum 1990, 33, 374-7.
- Peppercon M.A., Goldman P.: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicilazo-sulphapiridine – J. Pharmacol. Exp.Ther. 1972, 181, 556-62.
- Gould S.R.: Prostaglandis, ulcerative colitis and sulphasalazine – Lancet 1975, 2, 988.
- Misiewicz J.J. a.o.: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis – Lancet 1965, 1, 185.
- Marshak R.H., Linder A.E., Maklauski D.: Radiology of the colon. Ed. W.B. Saunders. Philadelphia 1980.
- Das K.M., a.o.: Adverse reaction during salicylazosulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype N.Engl.J.Med. 1973, 289, 491.
- Hamauer S.B.: 5-ASA in inflammatory bowel disease Falk Sympos. N.: 60, 1990, 31, 257-263.
- Dissanayake A.S., Truelove S.C.: A controlled therapeutic trial of long term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulfasalazine – Gut 1973, 14, 923.
- Ireland A., Jewell D.P.: Sulphasalazine and the new salicylates – Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1989, 1, 43.
- Courtney M.G. a.o.: Randomized comparison of olsalazine and mesalazine in prevention of relapses in ulcerative colitis – Lancet 1992, 2, 270.
- Campieri M., Gionchetti P., Belluzzi A.: Optium dosage of 5-ASA as rectal enema in patients with ulcerative colitis – J. Gut 1991, 32, 929.
- Biddle W.L., Greenberger N.J., Swan T., Mc Phera M.S.: 5-ASA enemas. Effective agent in maintaining remission in left sided colitis – Gastroenterol. 1988, 94, 1975.
- Phillipson B.E. a.o.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia metabolism – 1984, 33, 1016-19.
- Morain C.O. a.o.: Fish oil in the treatment of ulcerative colitis – in Inflammatory Bowel Dis. Falk Sympos. N: 60, 1990, 40, 313-9.
- Lauritzen K. a.o.: Effects of suplhasalazine and disodium azodisalicylate on colonic PGE2 concentration determined by equilibrium in vivo dialysis of faeces of patients with ulcerative colitis and healthy controls – Gut 1984, 25, 1271-8.
- Marteau Ph. Et a.: Recommandation pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcero-hemoragique – Gastroenterol. Cl. Biol. 2004, 28, 955-960.
- Mc Call T.B. a.o.: Therapeutic potential of fish oil in the treatment of ulcerative colitis – Aliment. Pharma. Ther. 1989, 3, 415-424.
- Ford Hutchinson A.W. a.o.: Leukotriene B., a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes – Nature 1980, 286, 264-5.
- Smith M.J., Ford – Hutchinson A.E., Gray M.A.: Leukotriene B., a potential mediator of inflammation – J. Pharm. Pharmacol. 1980, 15, 545-566.
- Summers J.B. a.o.: Orally active hydroxamine acid inhibitors of leukotriene biosynthesis – J. Med. Chem. 1988, 31, 3-5.
- Summers J.B. a.o.: Structure activity analysis of a class of orally active hydroxamic acid inhibitors of leukotriene biosynthesis – J.Med. Chem. 1988, 31, 1960-4.
- Collown C. a.o.: Experimental use of a 5-lipoxygenase inhibitor in human ulcerative colitis – Am. K. Gastroenterol. 1989, 84, 1178.
- Hawthorne A.B. a.o.: Inhibition of rectal biopsy leukotriene synthesis by the 5-lipoxygenase inhibitor in ulcerative colitis – Gastroenterol. 1990, 98, A 174.
- Sumer N., Palabiyikoghi M.: Induction of remission by interferon á in patients with chronic active ulcerative colitis – Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995, 7, 597-602.
- Musch E., Andus T., Malek M.: Induction and maintenance of clinical

- remission by interferon α in patients with steroid refractory active ulcerative colitis – an open long term pilot trial – *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002, 16, 1233-9.
42. Philippe Seksik a.o.: Traitement de la rectocolite ulcero-hémorragique dans sa forme distale – *Gastroenterol. Cl. Biol.* 2004, 28, 964-973.
 43. Arlander E. a.o.: Ropivocaine gel in active distal ulcerative colitis and proctitis – a pharmacokinetic and exploratory clinical study – *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996, 10, 73-81.
 44. Sandborn W.J. a.o.: Nicotine therapy for ulcerative colitis a review of rationale, mechanisms, pharmacology and clinical results – *Am.J.Gastroent.* 1999, 94, 1161-71.
 45. Sandborn W.J. a.o.: Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized double – blind, placebo – controlled trial – *Ann. Intern. Med.* 1997, 126, 364-71
 46. Pullan R.D. a.o.: Transdermal nicotine for active ulcerative colitis – *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 811-5.
 47. Michell N.P., Lalor P., Langman M.J.: Heparin therapy for ulcerative colitis? Effects and mechanisms — *Eur. J. Gastroent. Hepatol.* 2001, 13, 449-456.
 48. Papa A. a.o.: Review article potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease — *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14, 1403-9.
 49. Dotan I. A.o.: Low dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: an open trial — *Dig. Dis. Sci.* 2001, 46, 2239-44.
 50. Torqvist L. a.o.: Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis — *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 1323-8.
 51. Jarnerot G. a.o.: Allopurinol in addition to 5 – aminosalicylic acid based drugs for the maintenance treatment of ulcerative colitis – *Therapeutics* 2000, 14, 1159-62.
 52. Wright J.P., Winter T.A., Candy S., Marks I. S.: Sucralfate and methyl-prednisolone enemas in active ulcerative colitis single blind study – *Dig. Dis. Sci.* 1999, 44, 1899-901.
 53. Grace R.H., Gent A.E., Hellier M.D.: Comparative trial of sodium cromoglycate colitis – *Gut* 1987, 28, 88-92.
 54. Jarlov A.E. a.o.: Treatment of active distal ulcerative colitis with immunoglobulin G enemas – *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993, 7, 561-5.
 55. Sinha A. a.o.: Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild to moderate left sided ulcerative colitis or proctitis – *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 350-7.
 56. Beaugier Laurent et a. o.: Traitement de la rectocolite ulcero-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue) – *Gastroenterol. Cl. Biol.* 2004, 28, 974-983.
 57. Probert C.S. a.o.: Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial – *Gut* 2003, 52, 998-1002.
 58. Farmer G.R.: Medical management in ulcerative colitis – in *Bockus Gastroenterology (sub red. Berk.) vol. IV, ed. IV Saunders Philadelphia* 1985, pag. 2199.
 59. Hanauer S.B., Present D.H.: The state of the art in the management of inflammatory bowel disease – *Rev. Gastroenterol. Disorders* 2003, 3, 81-92.
 60. Reding R. a.o.: Surgery in patients on long term steroid therapy: a tentative model for risk assessment – *Br. J. Surg.* 1990, 77, 1175-80.
 61. Bouhnik Joram a.o.: Traitement de la rectocolite ulcero-hémorragique dans sa forme grave – *Gastroenterol. Cl. Biol.* 2004, 28, 984-99.
 62. Lichtiger S. a.o.: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy – *N.Engl. J. Med.* 1994, 330, 1841-5.
 63. Truelove S.C., Witts L.J.: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial – *Br. Med. J.* 1955, 89, 1005-13.
 64. Elliot P.R. a.o.: Prednisolone absorption in acute colitis – 1980, 21, 49-51.
 65. Baron J.H. a.o.: Out – patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone – *Br. Med. J.* 1962, 5302, 4414-3.
 66. Actis G.C. a.o.: Safety and efficacy of azothioprine in the maintenance of cyclosporin – induced remission of ulcerative colitis – *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001, 15, 1307-11.
 67. Sand B.E. a.o.: Infliximab in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a pilot study – *Inflamm. Bowel Dis.* 2001, 7, 83-88.
 68. Gornet J.M. a.o.: Infliximab for refractory ulcerative colitis an open-label multicenter study – *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003, 18, 178-181.
 69. Probert C.S. a.o.: Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controller trial – *Gut* 2003, 52, 998-1002.
 70. Harms B.A. a.o.: Management of fulminant ulcerative colitis by primary restoration proctocolectomy – *Dis. Colon Rectum* 1994, 37, 971-8.
 71. Bell R.I., Seymour N.E.: Laparoscopic treatment of fulminant ulcerative colitis – *Surg. Endosc.* 2002, 16, 1778-82.
 72. Talbot R.W. a.o.: Vascular complication of inflammatory bowel disease – *Mayo Cl. Proc.* 1986, 61, 140-5.
 73. Bitton A. a.o.: Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis – *Gastroenterology* 2001, 120, 13-20.
 74. Travis S.P. a.o.: Predicting outcome in severe ulcerative colitis – *Gut* 1996, 38, 908-910.
 75. Reimund Jean-Marie a.o.: Traitement préventif de la rechute au cours de la rectocolite ulcero-hémorragique – *Gastroenter. Cl. Biol.* 2004, 28, 992-1004.
 76. Thomas G.A. a.o.: Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis – *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 988-992.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC LA O PACIENTĂ TÂNĂRĂ CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU DEBUT RECENT

Adriana Gurghean, Luminița Vărzaru, Ioana Tudor, D. Spătaru,
Anca Mihăilescu, I. Bruckner

REZUMAT

Spitalul Clinic Coltea —
București, Clinica Medicală

Lupusul eritematos sistemic face parte din grupul bolilor de țesut conjunctiv, cu afectare multisistemică prin mecanism autoimun cu o frecvență crescută a complicațiilor cardiovasculare.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 37 de ani, diagnosticată cu lupus eritematos sistemic cu 4 ani în urmă, care se internează în Clinica de Cardiologie a spitalului nostru pentru palpitații și dispnee de repaus cu ortopnee cu debut recent.

Examenul clinic la internare a evidențiat cianoză periferică, polipnee, semn de congestie venoasă sistemică și pulmonară; ritm tahicardic regulat (AV – 160/ minut), suflu holosistolic de insuficiență mitrală. Probele biologice au fost în limite normale, cu excepția hipertrigliceridemie, scăderea fracțiunii C3 și prezența celulelor lupice.

ECG la internare arăta flutter atrial cu bloc 2:1. Radiografia toracică a evidențiat cardiomegalie predominant stângă, congestie pulmonară și revărsat lichidian pleural bilateral. Ecocardiografia transtoracică arăta dilatare ușoară de cavități drepte, hipertensiune pulmonară moderată, calcificare pericardică posterior de ventriculul stâng și aspect restrictiv al fluxului transmitral. Se pune problema etiologiei insuficienței cardiace (boală tromboembolică, tulburare paroxistică de ritm, pericardită constrictivă) în contextul afecțiunii de fond.

În evoluție, pacienta a dezvoltat accident vascular cerebral ischemic sylvian stâng, decedând ulterior la domiciliu (la aproximativ 1 an de la prima internare în clinica noastră).

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, pericardită constrictivă, ecocardiografie, sindrom antifosfolipidic, tromboembolism pulmonar

PREZENTARE DE CAZ

Pacientă în vârstă de 37 de ani, fostă sportivă de performanță, pensionată medical, se internează de urgență în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Colțea pentru palpitații cu ritm rapid și regulat, dispnee de repaus și ortopnee, simptomatologie instalată brusc în urmă cu 4 zile.

Din antecedentele patologice personale menționăm: lupus eritematos sistemic diagnosticat în urmă cu 4 ani, în tratament cu Prednison 20 mg/zi și Azathioprină 50 mg/zi (întrerupt cu 10 zile înaintea internării); pleurezie dreaptă în urmă cu 16 ani. Precizăm absența manifestărilor cardiovasculare în antecedente.

La internarea în clinica noastră, starea pacientei era sever alterată, prezentând cianoză periferică (SO₂ spontan = 87%), dispnee cu ortopnee, polipnee (frecvența respiratorie – 40/minut). Examenul fizic a evi-

dențiat pacientă afebrilă, facies cushingoid, xantelasmae bilateral. Examenul pulmonar a decelat matitate și raluri subcrepitante bazal bilateral. Pacienta prezenta semne de congestie venoasă sistemică (edeme gambiere bilateral simetric, jugulare turgescențe, hepatomegalie importantă, ascită). La auscultația cordului: ritm tahicardic (AV-160/min), suflu holosistolic, grad 3/6 de insuficiență mitrală, fără galop. Tensiunea arterială era 100/60 mmHg.

Explorările biologice la internare au evidențiat: hemoleucogramă normală, absența sindromului inflamator, a retenției azotate, hipertrigliceridemie, fracțiunea C3 a complementului seric scăzută, celule lupice prezente.

ECG la internare a arătat flutter atrial cu bloc 2:1. Dată fiind severitatea și debutul recent al simptomatologiei, s-a optat pentru restabilirea rapidă a ritmului sinusal prin conversie electrică, atitudine terapeutică urmată de ameliorarea evidentă a simptomatologiei. După conversie, ECG-ul prezenta unda P sugestivă

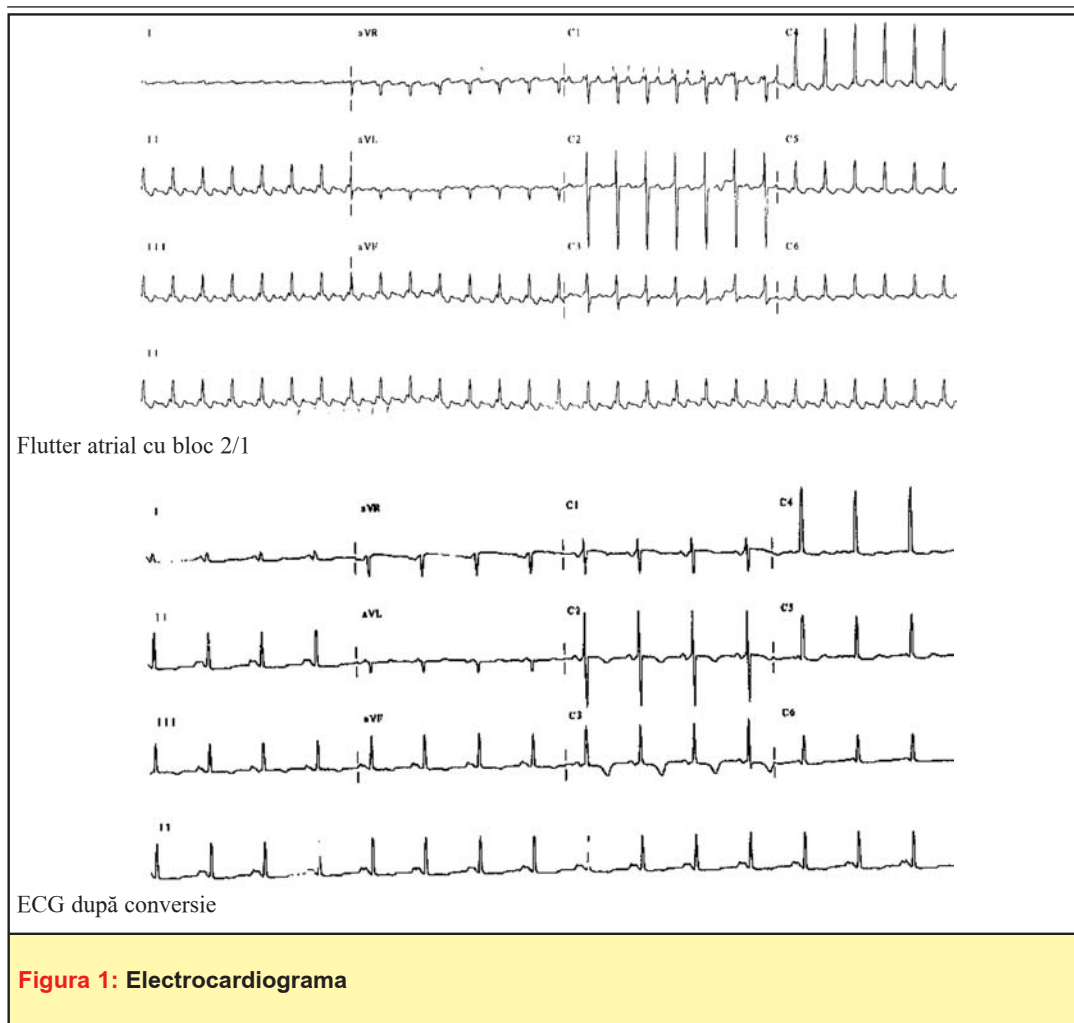


Figura 1: Electrocardiograma



Figura 2: Prima radiografie toracică

pentru suprasolicitare atrială stângă și modificări difuze, nespecifice de repolarizare. (Figura 1)

Radiografia toracică la internare a arătat cardiomegalie predominant stângă, arc mijlociu stâng bombat, dublu contur drept, congestie venoasă pulmonară, revărsat lichidian pleural bilateral – predominant drept. (Figura 2)

La acest moment se conturează următorul diagnostic:

- Insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA
- Flutter atrial cu bloc 2:1
- Lupus eritematos sistemic
- Sindrom dislipidemic

În acest context, se pune problema etiologiei sindromului de insuficiență cardiacă.

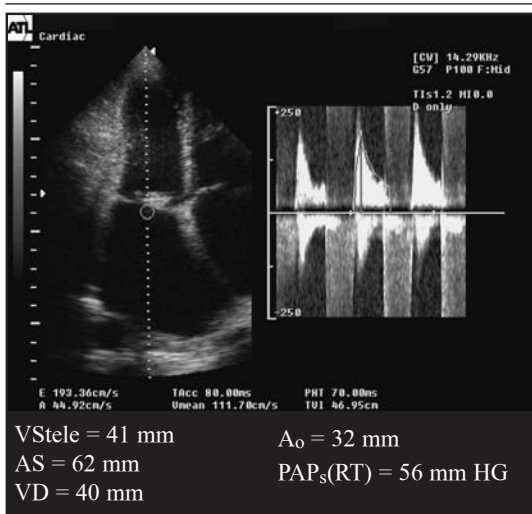


Figura 3: Ecografia transtoracică

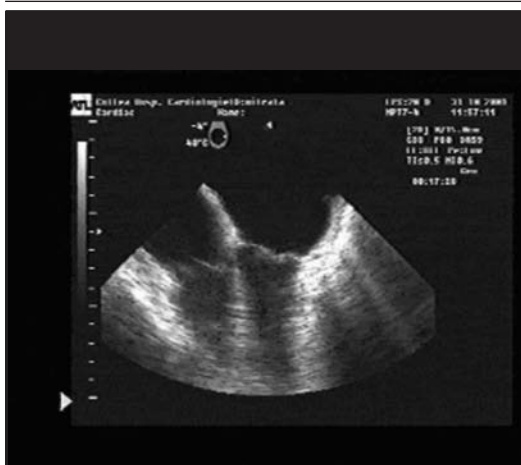


Figura 4: Ecografia transesofagiană

Debutul brusc al simptomatologiei, afecțiunea de fond (LES), modificările radiologice (arc mijlociu bombat, revărsatul lichidian pulmonar predominant drept, redistribuția circulației pulmonare) și modificările ECG (ax QRS deviat la dreapta) au sugerat ca posibilă etiologie a insuficienței cardiace – tromboembolismul pulmonar acut, tulburarea paroxistică de ritm putând fi interpretată în același context, pe de altă parte, ea însăși putând fi la originea debutului acut al simptomatologiei.

O altă etiologie de luat în discuție la această pacientă ar fi putut fi endocardita bacteriană. Anamneza, examenul clinic și probele biologice conțin elemente pro (contextul clinic, prezența suflului holo-sistolic la auscultația cordului) și contra (debutul brusc al simptomatologiei, absența unei afecțiuni valvulare cunoscute, afebrilitatea, iar biologic - absența sindromului inflamator, hemoculturi repetate - negative).

Endocardita marantică intră de asemenea în discuție, având o incidență crescută la pacienții cu lupus.

Sindromul coronarian acut, o altă cauză posibilă pentru debutul brusc al insuficienței cardiace, a fost ușor exclus de lipsa unei anamneze în acest sens alături de absența modificărilor ECG sugestive pentru un episod acut și de probele biologice (enzime de citoliză miocardică normale).

Ecografia cardiacă reprezintă metoda imagistică neinvazivă cel mai frecvent utilizată pentru evaluarea și diagnosticul etiologic al insuficienței cardiace prin datele morfologice și funcționale obținute.

Astfel, următorul pas în elucidarea diagnosticului a fost ecocardiografia transtoracică care a evidențiat dilatare atrială stângă, calcificare importantă la nivelul inelului mitral posterior, extinsă pe valva mitrală



Figura 5: A doua radiografie toracică

posteroară – practic imobilă și insuficiență mitrală centrală medie-severă, imaginea nefiind concludentă pentru prezența sau absența unei vegetații valvulare (**Figura 3**). Din acest motiv s-a considerat oportună investigația transesofagiană. Aceasta a infirmat prezența de vegetații valvulare. (**Figura 4**)

O serie de parametri morfologici și funcționali determinați au fost sugestivi pentru etiologia tromboembolică acută: dilatarea ușoară a cavităților drepte (VD = 40 mm în 4 camere apical), prezența regurgitării tricuspidiene (gradul II echo), hipertensiune pulmonară moderată (PAPs – RT = 56 mmHg).

Pe lângă aceste modificări, ecografia transtoracică a evidențiat imagine intens hiperecogenă sugestivă pentru calcificare la nivelul pericardului, posterior de ventriculul stâng ce pare să pătrundă în șanțul atrio-ventricular stâng; aspect restrictiv al fluxului diastolic transmitral. Prezența calcificării importante pericardice, cu compresie la nivelul ventriculului stâng, pentru care ecografia transesofagiană nu a adus date suplimentare, a impus efectuarea unei noi radiografii pulmonare cu sensibilitate crescută, care de data aceasta a fost concordantă cu ecografia cardiacă. (**Figura 5**)

Date fiind dificultatea unui diagnostic diferențial ecografic cu cardiomiopatia restrictivă, precum și localizarea particulară a calcificării pericardice (și la nivelul șanțului atrioventricular stâng), s-a decis completarea investigației imagistice prin tomografie computerizată (**Figura 6**) care a confirmat prezența calcificărilor pericardice sugerate de ecografia transtoracică. Pericardita constrictivă, descrisă relativ frecvent în evoluția lupusului sistemic, poate constitui o posibilă etiologie a insuficienței cardiace la această pacientă, asimptomatică până la momentul internării. Modificările difuze, nespecifice ECG după conversia elec-

trică la ritm sinusal pot fi interpretate ca aparând în evoluția sindromului pericardic.

Tulburarea paroxistică de ritm poate fi interpretată și în acest context, reprezentând un posibil factor declanșator al simptomatologiei acute, rămânând în discuție și etiologia tromboembolică, alături de pericardita constrictivă.

Pe parcursul internării, sub tratament specific (diuretic, inhibitor de enzimă de conversie, beta-blocant după ameliorarea simptomatologiei, anticoagulant, fibratori, alături de terapia ajustată pentru boala de fond), evoluția a fost favorabilă, cu ameliorarea simptomatologiei, nerepetând tulburarea de ritm. La externare, pacienta a primit recomandarea de a conti-

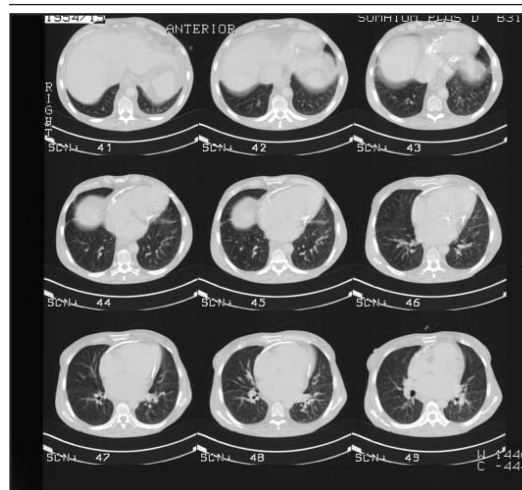


Figura 6: Tomografia computerizată

PROBLEME DE DIAGNOSTIC LA O PACIENȚĂ TÂNĂRĂ CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

nua tratamentul inițiat în spital, cu monitorizare ambulatorie.

La câteva luni de la externare, pacienta a revenit în clinica noastră pentru reevaluare, având hemiplegie dreaptă, în acest interval de timp prezentând un accident vascular cerebral sylvian stâng, pentru care a fost spitalizată într-o clinică de neurologie. La acest moment pacienta era stabilă hemodinamic, descriind dispnee la eforturi medii-mici (clasa funcțională NYHA III), în ritm sinusal, fiind anticoagulată eficient (INR = 2-3), menținându-se recomandările terapeutice anterioare.

Pacienta a decedat, însă, la domiciliu după aproximativ 6 luni. Nu s-a realizat necropsie ulterioară.

DISCUȚII

O particularitate a acestui caz o constituie apariția precoce (la 4 ani de la momentul diagnosticului de lupus eritematos sistemic) a două evenimente majore cardiovasculare tromboembolice: tromboembolismul pulmonar și accidentul vascular cerebral. Mecanismul patogenetic comun este probabil reprezentat de prezența unui sindrom antifosfolipidic secundar, deși acesta nu a putut fi evidențiat de probele imunologice (din motive tehnice), pacienta având recomandarea de tratament anticoagulant permanent. Lupusul eritematos este recunoscut ca fiind principala etiologie pentru sindromul antifosfolipidic secundar în grupul bolilor de țesut conjunctiv.

O altă particularitate o reprezintă prezența pericarditei constrictive alături de celelalte manifestări cardiovasculare cu impact prognostic extrem de nefavorabil.

Pericardita constrictivă reprezintă o complicație relativ frecventă la pacienții cu lupus, fiind citată în aproximativ 30% din cazuri. Etiologia lupică face parte dintre cauzele necomune, dar cu incidență crescută în populațiile speciale alături de alte boli de țesut conjunctiv și vasculite (poliartrita reumatoidă, sclerodermia), etiologia neoplazică, uremică, posttraumatică, medicamentoasă. Cele mai frecvente cauze de pericardită constrictivă sunt reprezentate de infecții (virală, tbc, bacteriană), postiradiere și în chirurgia cardiopericardică.

Între tipurile de pericardită constrictivă se numără și constricția localizată cu numeroase variante, cum sunt: constricția la nivelul ventriculului stâng; la nivelul inelelor valvulare, în special în șanțurile atrio-ventriculare – situație descrisă și în cazul prezentat, sau la nivelul ventriculului drept.

CONCLUZII

Diagnosticul final a fost:

1. Insuficiență cardiacă congestivă clasa III NYHA
2. Pericardită constrictivă
3. Suspiciune tromboembolism pulmonar
4. Accident vascular cerebral ischemic sylvian stâng sechelar
5. Flutter atrial 2:1 convertit electric la ritm sinusal
6. Lupus eritematos sistemic
7. Suspiciune sindrom antifosfolipidic
8. Sindrom dislipidemic

Bibliografie

- 1 Mayers RBH, Spodick DH: Constrictive pericarditis: Clinical and pathophysiologic characteristics. *Am Heart J*, 138:219-232, 1999.
- 2 Spodick DH: Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: Difficult differential diagnosis. *J Heart Dis*. 1: 112, 1999.
- 3 Lieng LH, Oh JK, Seeward JB et al.: Clinical profile of constrictive pericarditis in the modern era: A survey of 135 cases. *J Am Coll Cardiology*, 27:32 a-33 a, 1996.
- 4 Rienmuller R, Gurgan M, Erdmann E, et al.: CT and MR evaluation of pericardial constriction. *J Thorac Imag* 8:108-121, 1993.
- 5 D'Cruz I, Rehman AU, Hancock HL: Quantitative echocardiographic assessment in pericardial disease. *Echocardiography* 14: 207-213, 1997.
- 6 Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 74:275-284, 1999.
- 7 Leung W-H, Wong KL, Lau C-P et al.: Association between antiphospholipidic antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 89:411-419, 1990.
- 8 Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP et al.: Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 129:510-515, 1995.
- 9 Cahl LE: The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. *Athritis Rheum*: 1343-1349, 1992.
- 10 Bulkley BH, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 58: 243-264, 1995.



FELOCORD®

Felodipină 5 mg; 10 mg

EFICIENT ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

pentru inima **TA**



- Cost redus/ tratament
- Doză unică zilnică
- Eficient și bine tolerat în HTA și angina pectorală
- Siguranță - adecvat pentru pacienții cu patologie asociată (renală, diabet)
- Se asociază cu alte antihipertensive: crește eficacitatea, nu se modifică tolerabilitatea

Drajeuri cu eliberare prelungită
Substanță activă produsă de Esteve Quimica - Spania



Promedic

Societate mixtă româno-franceză
Splaiul Unirii nr. 313, București, sector 3
Companie certificată GMP

CE PREFERĂM, ÎNCOTRO NE ÎNDREPTĂM? „PUBLISH OR PERISH“ SAU „NON MULTA, SED MULTUM“?

Ion I. Bruckner

Nu acum, nu în ultimii 15 ani, ci în ultima jumătate de secol, nu în România, nu în țările foste comuniste, ci în întreaga lume am asistat și asistăm la o prefacere radicală, a vieții sociale în general și, în acest cadru, a vieții medicale sub toate aspectele – practică, învățământ, cercetare. Desigur, aspectele sunt nu numai complexe și interdependente, dar ele realizează o rețea în care încercări de adaptare, de perfecționare, realizate cu cele mai bune intenții duc la dezechilibre majore, la perturbări cu consecințe greu de prevăzut. Dacă în ceea ce se cheamă lumea vestică, prefacerea a avut loc progresiv, chiar dacă accelerat, în ultima jumătate a secolului trecut, cu păstrarea unor valori și sisteme de referință, în lumea noastră, după o perioadă în care evoluția a avut un ritm lent, iar sistemele de valoare și referință au fost radical diferite, încercăm astăzi să ne racordăm la sistemele occidentale prin ceea ce se poate numi o „revoluție“, adică o schimbare brutală, cu adoptarea, din păcate numai formală și neadaptată sau neadaptabilă, a unor „modele“. Cu puțin timp în urmă un distins coleg, cu responsabilități deosebite în sistem, într-o discuție privind reformarea învățământului universitar cu înființarea facultăților de moașe și asistență medicală susținea „modelul“ occidental „deschis“ al învățământului permițând trecerea dintr-un domeniu în altul. Punctul de vedere este evident formal corect, învățământul netrebuind să realizeze o canalizare a vieții profesionale a unei persoane înainte ca aceasta să își cunoască aptitudinile și interesele, dar în fapt, nicăieri în lume nu se poate trece dintr-un domeniu specializat în altul (medic, moașă sau asistentă) după obținerea specializării numai prin examene de diferență. Realizarea unui învățământ real deschis ar presupune o regândire a întregului sistem de învățământ de la cel primar până la cel postuniversitar, cu adaptarea lui la nevoile sociale și nu la interesele unor persoane sau grupuri.

Dar aceasta a fost o digresiune menită să schițeze cadrul general în care ne aflăm. Problema specială la care doream să mă refer, care de altfel interesează și revista noastră, este cea a producției de literatură medicală. Aceasta din urmă este o necesitate determinată de nevoia de formare, de nevoia de informație, de nevoia de cunoaștere nouă, de diseminarea și verificarea acestei cunoașteri. Din păcate, factorul social a intervenit cu brutalitate în acest domeniu, nu numai la noi, ci în întreaga lume, deturnând scrierea științifică de la menirea ei de instrument în slujba cunoașterii și cercetării, la instrument de evaluare și scară de promovare. Dictionul american „publish or perish“ a înlocuit înțelegerea latină „non multa, sed multum“. Cred că merită să ne oprim asupra acestei deturnări și să o limităm dacă se poate.

O persoana onestă, și de principiu numai aceasta ar trebui să ne intereseze, publică fie pentru a face cunoscut comunității profesionale o observație, o cercetare sau un punct de vedere pe care îl consideră demn de a fi pus în discuție, fie pentru a oferi un instrument de informare sau cunoaștere în domeniul pe care îl servește. Evident, un cadru didactic sau de cercetare prin natura profesiei este chemat să scrie pentru a comunica rezultatele cercetării sau pentru a instrui. A transforma însă această activitate în criteriu cu standarde fixe cantitative (și formal calitative) este o încercare demagogică de a instaura o așa-zisă obiectivitate.

Spitalul Colțea — București Clinica Medicală

PUNCTE DE VEDERE

Dacă activitatea didactică și cea de îngrijire a bolnavilor sunt foarte greu de închis în tipare cantitative, s-a recurs însă oficial la această alternativă, invocându-se și dictonul american. Urmarea este apariția unei pletoare de cărți în tiraje mici (ca să nu spunem minime), de o calitate îndoielnică, pe care nu le citește nimeni, dar care contribuie fără îndoială substanțial la defrișarea pădurilor țării, reprezintă o povară financiară pentru bine-plătiții universitari și, poate, o sursă de venit pentru unii editori. Nu doresc să deschid dosarul fraudei publicistice care a atins, din același motiv, cote nebănuite și pe care nu dorim să le observăm, sancționarea celor implicați fiind foarte grea (și uneori poate disproporționat nedreaptă în mediul în care trăim, deși o fraudă este o fraudă, chiar dacă este „endemică”). La fel apare și o pletoară de articole de sinteză, de cercetare minoră care de fapt nu au nici o valoare reală, nu contribuie cu nimic la scopul real al publicisticii. Înmulțirea peste o anumită limită a revistelor și jurnalelor de „informare”, indiferent de afirmațiile editorilor, uneori cu nume sonore, este simpto-

matică din acest punct de vedere. Nu doresc sub nici o formă să afirm că nu se face, la nivelul nostru de dotare, cercetare corectă și de bună calitate, că nu se fac sinteze originale deosebit de valoroase, că nu se scriu cărți de calitate. Ele sunt însă, din păcate, echivalente cu scrieri submediocre între care se diluează și nu mai pot fi recunoscute. Decât să căutăm false corecturi în comitete și comiții de recenzie și evaluare ar fi mult mai bine să atacăm cauza reală care este deturnarea publicisticii de la adevărata ei menire de sursă de informare și cale de comunicare către catastrofală utilizare ca scară de promovare. O cât de scurtă meditație asupra dictonului latin poate ar folosi celor care legiferează falsele punctări ale promovării. Votul deschis cu reducerea consiliilor și senatelor universitare la simple adunări de confirmare și nu de deliberare și alegere a contribuit și el la o tristă pervertire a valorilor. Poate nu este prea târziu să încercăm o corectare, cei mai mulți dintre membrii comunităților medicale și universitare fiind totuși persoane de o perfectă onestitate și recunoscută competență profesională.

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Sanofi Aventis (Plavix)coperta 2
Servier Pharma România (Prestarium)pag. 2
Servier Pharma România (Tertensif SR)pag. 4
Sicomed (Ibutin)pag. 6
CSC Pharmaceuticals (Aulin)pag. 23
LaborMed Pharma (Indapamid + Trimetazidină)pag. 24
AstraZeneca (Nexium)pag. 40
Promedic (Felocord)pag. 58
F. Hoffmann La Roche — Reprezentanța pentru România (Pegasys)coperta 3
Sanofi Aventis (Actonel)coperta 4