

Aulin®

MAI EFICIENT

MAI BINE TOLERAT

MAI MULT DECÂT
UN INHIBITOR SELECTIV...



Plicuri
100 mg



Tablete
100 mg

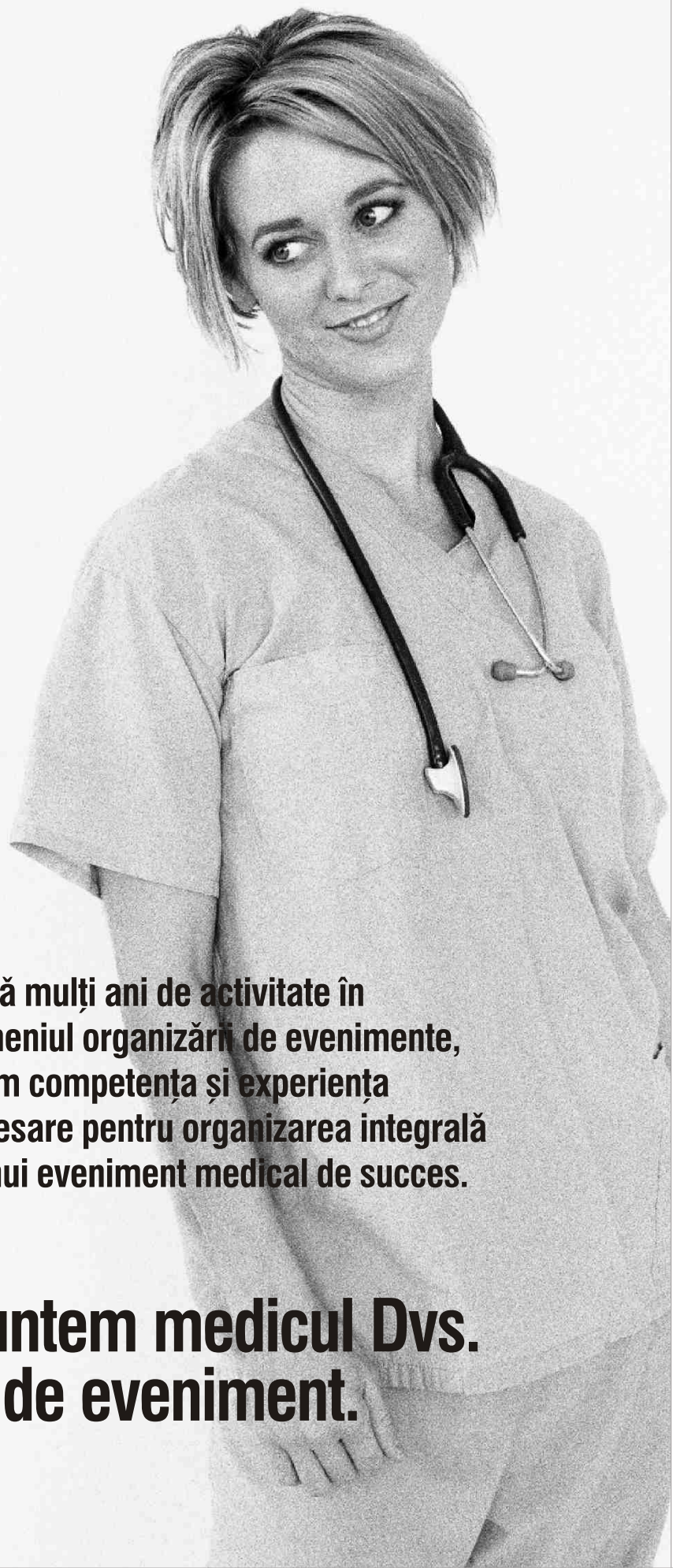
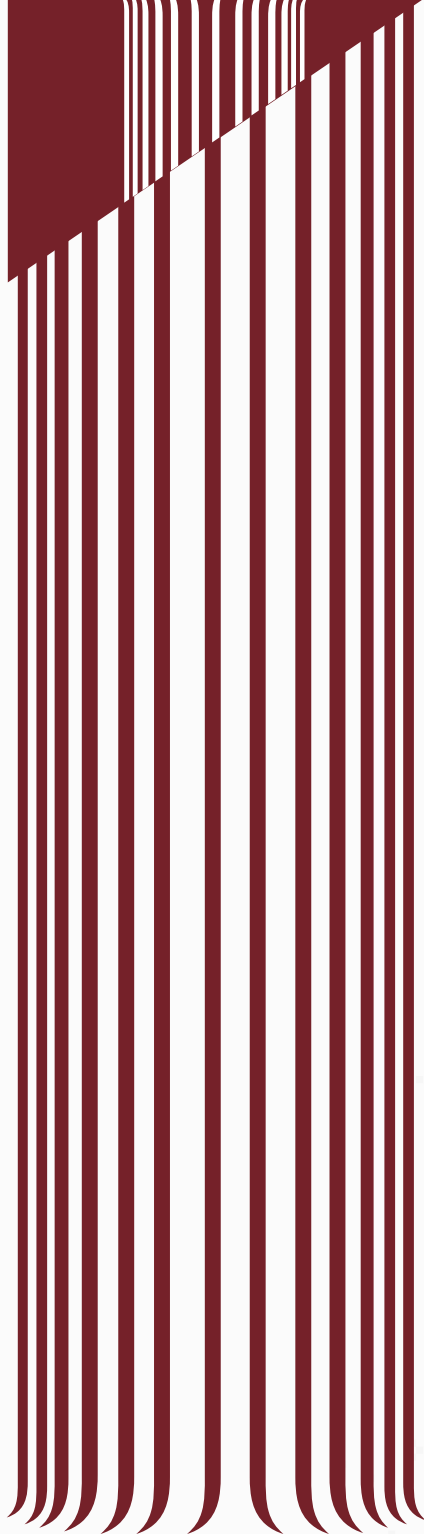


Alfabetul începe cu A

Analgezia începe cu Aulin®



COLOSEUM
SINE QUA NON.



**După mulți ani de activitate în
domeniul organizării de evenimente,
avem competența și experiența
necesare pentru organizarea integrală
a unui eveniment medical de succes.**

**Suntem medicul Dvs.
... de eveniment.**

**Str. Domnița Anastasia nr.13
Sector 5, București
Tel: 021-315.65.11
Fax: 021-315.65.37
office@coloseumevents.com
www.coloseumevents.com**

Comitetul redacțional

Redactor Șef:

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor Șef Adjunct:

Prof. Dr. I. Bruckner

Secretar de redacție:

Conf. Dr. D. Isacoff

Redactori:

Corina Homentcoschi
Răzvan Ionescu
Octavian Pârvu
Ilinca Săvulescu-Fiedler

Colegiul de redacție:

Prof. Dr. Dan Andronescu (București), Prof. Dr. J. Ph. Assal (Elveția), Prof. Dr. Aurel Babeș (Oradea), Conf. Dr. Ștefan Blaj (București), Prof. Dr. Miron Bogdan (București), Prof. Dr. Horațiu Boloșiu (Cluj), Prof. Dr. Emilian Carașcă (Cluj), Prof. Dr. Dan Cheța (București), Prof. Dr. Tudorel Ciurea (Craiova), Prof. Dr. Adrian Covic (Iași), Prof. Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara), Prof. Dr. Georgeta Datcu (Iași), Prof. Dr. Mircea Deac (Sibiu), Prof. Dr. Mircea Diculescu (București), Prof. Dr. Andrei Gheorghe Dan (București), Dr. J.V. Elte (Danemarca), Dr. A.G. Frazer (Marea Britanie), Prof. Dr. Carmen Ginghină (București), Prof. Dr. Mircea Grigorescu (Cluj), Prof. Dr. Alexandru Incze (Tg. Mureș), Dr. A. Ionescu (Marea Britanie), Prof. Dr. Cezar Macarie (București), Prof. Dr. Gabriel Mircescu (București), Prof. Dr. Ingrid Mülhauser (Germania), Prof. Dr. Minerva Muraru (București), Prof. Dr. Delia Mut-Popescu (București), Prof. Dr. Dan Olteanu (București), Prof. Dr. Oliviu Pascu (Cluj), Prof. Dr. Maria Pușchiță (Arad), Prof. Dr. Maria Rădoi (Brașov), Prof. Dr. Victor Stoica (București), Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel (București), Prof. Dr. Ștefăniță Tănăseanu (București), Prof. Dr. Coman Tănăseanu (București), Prof. Dr. Mirela Tomescu (Timișoara), Prof. Dr. Ioan Țintoiu (București), Prof. Dr. Gabriel Ungureanu (Iași), Prof. Dr. Mihai Voiculescu (București), Prof. Dr. Florea Voinea (Constanța).

Editor

Coloseum

Publicitate

Coloseum

Tehnoredactare computerizată

Teodor Popa, usc@uniscan.ro

Toate drepturile asupra articolelor apărute în această publicație sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă © 2006.

ISSN: 1220-5818

Informații abreviate de prescriere

Compoziție: Nexium 20 mg, Nexium 40 mg. Un comprimat gastro-rezistent conține esomeprazol 20 mg și respectiv 40 mg sub formă de esomeprazol magneziu trihidrat.

Indicații terapeutice: *Boala de reflux gastroesofagian:* vindecarea eroziunilor și tratamentul simptomelor în esofagita de reflux; profilaxia de durată a recăderilor la pacienții cu esofagită vindecată. *Eradicarea Helicobacter pylori* în cadrul schemelor terapeutice: vindecarea ulcerului duodenal asociat cu *Helicobacter pylori*; profilaxia recăderilor ulcerului peptic la pacienții cu boala ulceroasă asociată cu *Helicobacter pylori*. După tratamentul de eradicare cu durată de o săptămână, nu este necesară monoterapia ulterioară cu medicamente antisecretoorii pentru vindecarea ulcerului și dispariția simptomatologiei în ulcerale duodenale necomplicate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la esomeprazol, derivați de benimidazol sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina și alăptarea: Nu sunt disponibile date clinice privind efectele esomeprazol asupra sarcinii. Se recomandă precauție atunci când se prescrie esomeprazol femeilor gravide. Nu se cunoaște dacă esomeprazolul este excretat în laptele matern. Nu au fost efectuate studii la femei care alăptau. De aceea, nu se recomandă administrarea Nexium în timpul alăptării.

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje: Nexium nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Doze și mod de administrare: *Boala de reflux gastroesofagian* - vindecarea eroziunilor în esofagita de reflux: doza recomandată este de 40 mg esomeprazol, administrată oral o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. *Tratamentul simptomelor în esofagita de reflux:* doza recomandată este de 20 mg esomeprazol, administrată oral o dată pe zi la pacienții cu rezultate negative la investigațiile paraclinice. După dispariția simptomelor, prevenirea reapariției acestora poate fi obținută prin administrarea orală a 20 mg esomeprazol o dată pe zi, la nevoie; profilaxia de durată a recăderilor la pacienții cu esofagită vindecată: doza recomandată este de 20 mg esomeprazol, administrată oral o dată pe zi. *Eradicarea Helicobacter pylori în cadrul schemelor terapeutice:* Doza recomandată este de 20 mg esomeprazol, administrată oral de 2 ori pe zi, în asociere cu 1 g amoxicilină de 2 ori pe zi și 500 mg claritromicină de 2 ori pe zi, timp de 7 zile. Datorită experienței limitate la pacienții cu insuficiență renală severă, este necesară prudență la acești pacienți. *Insuficiență hepatică:* Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită doza de 20 mg esomeprazol.

Nexium este marcă înregistrată AstraZeneca. Acest produs se eliberează pe bază prescripție medicală. Informații suplimentare pot fi obținute din sumarul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. Data ultimei verificări a prospectului: Ianuarie, 2002.

Referințe:

1. Miner P. et al. Am J Gastroenterol 2003; 98(12): 216-20
2. Johnson D. Expert Opin. Pharmacother. (2003); 4(2): 253-264
3. Labenz J et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739-746

RO-NEXIUM/OP1/02028

AstraZeneca

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

PUTEREA de a proteja

● Dovedit clinic: **vindecă mai mulți pacienți** cu esofagită de reflux comparativ cu omeprazol⁽²⁾, lansoprazol⁽²⁾ și pantoprazol⁽³⁾

● **Remisiune rapidă și susținută a pirozis** la mai mulți pacienți comparativ cu omeprazol⁽²⁾, lansoprazol⁽²⁾ și pantoprazol⁽³⁾

● **Control mai eficient a secreției acide gastrice** comparativ cu ceilalți IPP⁽¹⁾

Nexium[®]
esomeprazol

Cuprins

Revista Medicină Internă
nr. 3, iunie 2006

Cuvântul Președintelui

La un nou început de drum
I. Bruckner

7

Referate generale

Stratificarea riscului de moarte subită în cardiomiopatia hipertrofică
Carmen Ginghină

9

Proteina C reactivă - test screening în BPOC ?
D. Isacoff

13

Contribuții originale

CA 125 - posibil marker al insuficienței cardiace cronice ?
D. Isacoff, Ilinca Săvulescu-Fiedler

16

Ateroembolismul renal - o entitate rară ?
G. Mircescu

17

Evaluation of Dental Anxiety and Fear of Dental Pain among Romanian healthcare students

23

Actualități diagnostice și terapeutice

Stratificarea riscului de stroke în fibrilația atrială nonvalvulară și tratamentul trombotic
L. Gherasim

27

Prezentare de caz

Particularități clinice și terapeutice în ciroza biliară primitivă asociată cu sindrom CREST
Ioana Dana Alexa et al

35

Puncte de vedere

Considerente cu privire la aducerea în echilibru a sistemului național de sănătate
Adrian Carețu

37

Informații de la European Federation of Internal Medicine

Aspecte politice în medicina internă în Europa. O luare de poziție.
I. Bruckner

39

European Diploma in Internal Medicine

41

Local Coordinators for Centers in Europe

42

Recomandări pentru autori

43

Congresul de Medicină Internă 2007

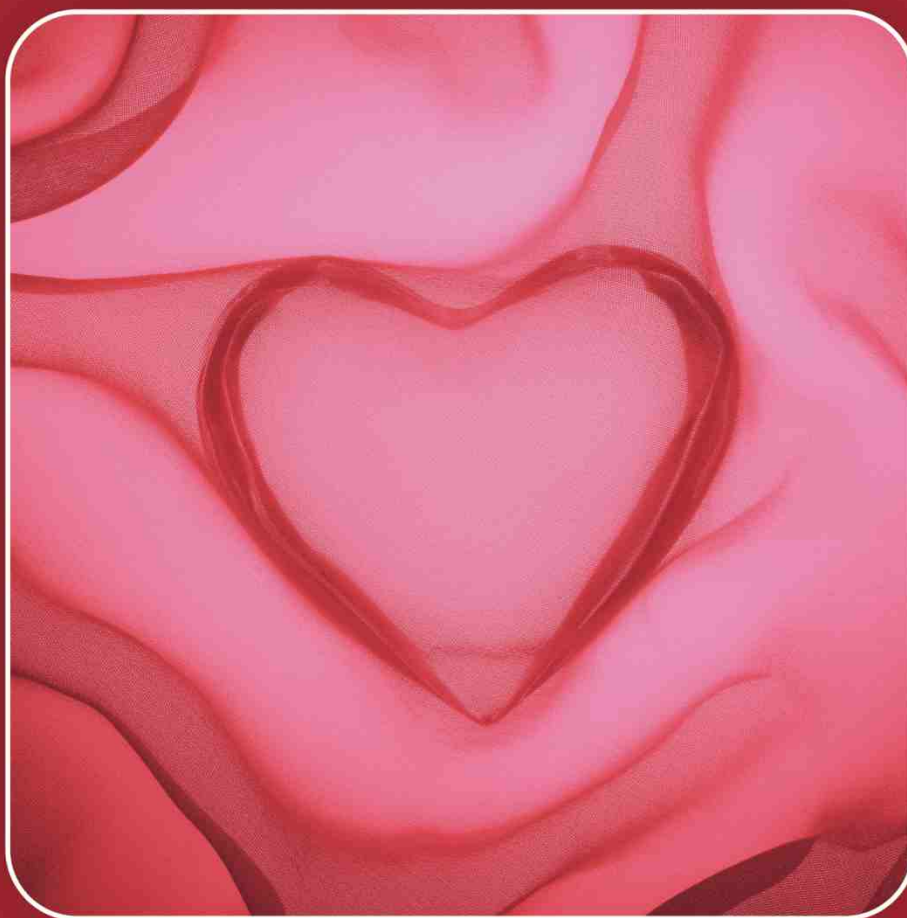
45

Simvastatin LPH®

10 mg și 20 mg

● RECOMANDAT ÎN PREVENȚIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ CARDIOVASCULARĂ

● BIOECHIVALENT ȘI INTERSCHIMBABIL ÎN TERAPIE
CU PRODUSUL ORIGINAL ⁽¹⁾



eXmedico

CALITATE DE MARCĂ ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ

SIMVASTATIN LPH® 10 mg/20 mg

INDICAȚII: hipercolesterolemie primară, hipercolesterolemie familială heterozigotă/homozigotă sau hiperlipidemie mixtă, atunci când răspunsul la dietă și alte măsuri nefarmacologice este insuficient; reducerea riscului de infarct miocardic, accident cerebrovascular și atac ischemic tranzitor; reducerea necesității procedurilor de revascularizare miocardică. MOD DE ADMINISTRARE: în priză unică, în doză inițială de 10-20 mg/zi înaintea sau în timpul mesei de seară. Dacă este necesar, doza se va ajusta la intervale de cel puțin patru săptămâni. Doza maximă recomandată este de 80 mg pe zi. CONTRAINDICAȚII: hipersensibilitate la simvastatină, la alte inhibitoare de HMG-CoA reductază sau la oricare dintre excipienții produsului; afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor plasmatic; porfirie; sarcină și alăptare; femei la vârsta fertilă, în absența protecției adecvate prin metode ne hormonale; copii și adolescenți sub 18 ani; tratament concomitent cu itraconazol, ketoconazol, antiproteaze. TIP DE PRESCRIPȚIE: P-6L. Pentru informații complete vă rugăm consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. REFERINȚE: 1. An open label, analytically blinded, single dose, randomised, two treatment, two periods, two sequences, fast state, crossover bioequivalence study of Simvastatin LPH® 20 mg, LaborMed Pharma vs. Zocor® 20 mg, Merck Sharp&Dohme-2006.

Deținătorul APP și Producător: S.C. LaborMed Pharma S.A.

Splaiul Independenței 319E, sector 6, București, Tel: 021-318.03.77; 021-318.03.79; Fax: 021-318.03.76
Linie telefonică permanentă: 0800 830303, e-mail: contact@labormedpharma.ro, www.labormedpharma.com



Cardiovascular

La un nou început de drum

Prof. Dr. Ion I. Bruckner

Luna aprilie ne-a adus evenimente importante pentru Societatea Română de Medicină Internă. Congresul Național de Medicină Internă, organizat și în acest an la Călimănești-Căciulata, ne-a prilejuit reîntâlnirea cu mulți colegi din țară. Dacă apreciem numai participarea a 1100 de colegi, credem că eforturile noastre au fost răsplătite. Conferințe susținute de vorbitori prestigioși, dar și de colegi tineri, pe o tematică variată, de la probleme generale ale medicinei, ale relației medic-pacient pâna la progrese recente de evaluare și tratament în domenii diferite ale patologiei interne, mese rotunde dedicate unor aspecte de medicină practică au conferit Congresului un caracter formativ de o deosebită calitate. În același timp, prezentări de cazuri (foarte interesante), prezentarea cercetărilor și observațiilor proprii au permis o mai bună cunoaștere a preocupărilor fiecăruia dintre noi. Nu putem decât să mulțumim tuturor participanților pentru contribuția la reușita congresului și să ne dorim ca în ediția de anul viitor să reușim și mai bine ceea ce am început în ultimii ani.

Alegerea noului Comitet Director ne-a dat imboldul de a persevera în misiunea pe care ne-am asumat-o, de a reprezenta un liant pentru toți colegii, de a răspunde cât mai adecvat dorințelor celor ce practică această ramură a medicinei.

Un alt eveniment de o importanță deosebită îl reprezintă acceptarea Societății noastre în Federația Europeană de Medicină Internă (EFIM). În acest număr al revistei publicăm un document programatic al acestui for european privind aspectele politicii specialității noastre. Problema locului și rolului medicinei interne în ansamblul specialităților medicale nu ne preocupă numai pe noi, ci, cum se vede din acest document, preocupă și forurile europene. Desigur, în contextul diversificării specialităților și subspecialităților (deseori foarte tehnice și necesitând abilități deosebite, ca și o mare investiție de timp pentru practicare), medicina internă trebuie reevaluată și restabilită misiunea ei. Documentul european subliniază necesitatea existenței medicinei interne bazate pe multiple argumente:

- îmbătrânirea populației cu creșterea masivă a bolnavilor cu asociații morbide (polimorbidități); asemenea bolnavi nu pot fi practic îngrijiți de o sumă de specialiști, ci impun o integrare a îngrijirii care nu poate fi realizată decât de internist;
- diagnosticul este apanajul unui medic cu o cunoaștere mai largă, care să selecteze procedurile necesare și să îndrume pacientul în sistem, la specialiști, și ulterior să integreze rezultatele procedurilor diagnostice (care, de altfel, toate cuprind rezultate fals pozitive și fals negative); acest considerent se aplică atât bolilor cronice, cât și, evident, celor acute;
- medicul de asistență primară, medicul de familie, are numeroase atribuții profesionale (pediatrie, obstetrică/ginecologie, chirurgie), administrative (epidemiologie, vaccinare, etc) încât nu poate realiza optim, mai ales în sisteme ca cel din țara noastră, cu o administrație greoaie, birocratică, procesul de integrare al îngrijirii;
- nu în ultimul rând, în toate țările, apare elementul

economic - specialiștii tind să suprainvestigheze cu metode de ultimă achiziție, adică foarte scumpe, ceea ce poate fi rezolvat cu metode mai simple și logică diagnostică medicală;

- de asemenea, felurite boli foarte frecvente, "banale", nu pot fi cuprinse în totalitate și nici nu trezesc interesul specialistului; ele sunt de domeniul medicinei interne.

Medicina internă apare astfel atât ca o necesitate, din rațiuni medicale și economice, a sistemului de sănătate (indiferent care este el), cât și ca o necesitate a bolnavului pentru a putea accede la o îngrijire de calitate. În baza acestor argumente, atât specialiștii în domenii mai mult sau mai puțin restrânse, atât specialiștii interniști, cât și medicii de asistență primară au misiuni specifice egale ca valoare, complementare, fără să existe o ierarhizare a specialităților. Medicina internă nu mai este o "regină" sau o "mamă", ci o "soră", o "colegă" egală, cu sarcini clare, eventual mama unor fiice adulte cu care își împarte obligațiile și cu care are relații de prietenie.

Definirea rolului și poziției medicinei interne în sistemele moderne de sănătate este completată de rolul ei în sistemele de învățământ medical, atât universitar cât și postuniversitar, unde reprezintă o necesitate absolută și unde, diminuarea ei a dus la efecte nefavorabile (unele situații de acest fel ne sunt foarte apropiate).

Desigur, rolul medicinei interne în cercetare trebuie redefinit, el bazându-se pe aceleași elemente: analiza clinică integrativă

CUVÂNTUL PREȘEDINTELUI

a comorbidităților și analiza obiectivă a metodelor de diagnostic și tratament. Elaborarea ghidurilor de practică medicală este tot o atribuție a acestei specialități.

Documentul european subliniază și necesitatea reconsiderării medicinei interne în posibilitățile de carieră academică și științifică în care actualmente subspecialitățile oferă o ascensiune mai facilă.

Situația din țara noastră, în care există un număr mare de medici interniști, unii cu subspecializări, oferă posibilitatea unei valorificări rapide a specialității în direcția sugerată de documentul european cu condiția ca factorii de decizie, atât pe linie sanitară (minister și administrație, colegiul medicilor) cât și academică (universități, societăți savante), să mediteze asupra problemelor ridicate, să încerce să le înțeleagă și să aplice soluțiile sugerate.

Desigur, aderarea la EFIM presupune și unele drepturi, dar și unele obligații. În ceea ce privește prima categorie, drepturile, calitatea de membru al Federației Europene se răsfrânge asupra tuturor membrilor Societății noastre, aceștia devenind de drept membri EFIM. În această calitate, se poate obține un abonament anual la Revista Europeană de Medicină Internă (European Journal of Internal Medicine) în condiții avantajoase (cu 25% mai ieftin dacă se face abonament cu titlu personal sau cu o reducere și mai mare dacă prin Societate reușim să facem un număr de peste 200 de abonamente. În acest sens, rugăm pe cei interesați să se



adreseze secretarului societății. De asemenea, membrii tineri ai Societății pot participa la școala Europeană de Medicină Internă (ESIM) care, în acest an, are loc în Portugalia. În a doua categorie, a obligațiilor, intră plata unei cotizații anuale pentru fiecare membru înscris din Societatea noastră, taxă pe care o achită Societatea din cotizațiile fiecăruia dintre noi. De asemenea, constituie o obligație participarea la diferitele acțiuni ale comitetului administrativ al EFIM. Al treilea eveniment important este evaluarea revistei Societății, cea pe care o citiți în acest moment: "Medicina Internă". După 1990 am asistat la apariția a numeroase publicații medicale de calități diferite. În acest peisaj editorial, sub o conducere exigentă, am încercat să facem din revistă un mijloc de informare de bună calitate, un for de cunoaștere a activității de cercetare din diferitele domenii ale medicinei interne și specialităților înrudite. Credem că am reușit în bună măsură, evident și cu ajutorul deosebit al editurii, ca revista să se apropie de dorințele noastre și de așteptările

dumneavoastră. Evident, că o revistă trăiește prin materialele trimise de dumneavoastră și că unele rubrici nu au putut fi completate. În acest sens, am fi dorit ca revista să poată realiza și un dialog cu cititorii prin scrisori ale dumneavoastră pe care să le publicăm și care să abordeze și să comenteze materialele publicate sau problemele cu care se confruntă profesia noastră.

Revista a fost acceptată de CNCIS, ceea ce face ca ea să poată oferi abonaților și puncte de educație medicală continuă și facem demersuri pentru a reobține indexarea ei internațională. Am încercat în cele de mai sus să prezentăm situația actuală a societății și revistei, dar mai ales să schițăm perspectivele și obiectivele viitoare. În acest sens, vă vom informa continuu și avem nevoie de sprijinul dumneavoastră. Intenționăm organizarea unei școli de medicină internă după modelul european, organizarea de noi filiale care să fie active, etc. Toate acestea presupun însă un efort general și nu numai activitatea câtorva "entuziaști".

Stratificarea riscului de moarte subită în cardiomiopatia hipertrofică

Ruxandra Jurcuț, Ioana Pop, Ioan Mircea Coman, Carmen Ginghină

Introducere

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) se definește ca o afecțiune idiopatică a mușchiului cardiac caracterizată prin hipertrofia peretelui ventriculului stâng și/sau drept, fără dilatarea cavității și în absența altor cauze cardiace sau sistemice de hipertrofie.

Descrisă pentru prima dată de Teare D. în 1958, cardiomiopatia hipertrofică reprezintă o entitate determinată genetic cu transmitere autozomal-dominantă în care apar mutații la nivelul genelor care codifică proteinele sarcomerice care conduc la hipertrofie miocardică severă, dezorganizare miofibrilară și fibroză interstițială. Au fost identificate peste 200 de mutații la nivelul a 10 gene ce codifică proteinele sarcomerice - proteinele miofilamentului (lanțul greu al beta-miozinei, lanțul 1 ușor al miozinei, lanțul 2 regulator al miozinei), proteinele filamentului subțire (troponina cardiacă T, troponina cardiacă I, alfa-tropomiozina) și proteina C care se leagă de miozina cardiacă (cardiac myosin binding protein C). În plus, au fost identificate două mutații la nivelul genelor care codifică proteinele non-sarcomerice și una la nivelul genei ce codifică ADN-mitochondrial și care se asociază cu această afecțiune.^{1,2}

Diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice se bazează pe evidențierea la examenul ecocardiografic transtoracic bidimensional a hipertrofiei peretelui ventricular, care în mod tipic are caracter asimetric și segmentar. Îngroșarea peretelui ventricular se asociază cu dimensiuni normale ale cavității și cu hiperfuncția ventriculului stâng (care poate determina în sistolă obliterarea cavității). Pentru a defini cardiomiopatia hipertrofică, îngroșarea maximă a peretelui ventricular trebuie să fie mai mare sau egală cu 15 mm.

Prevalența bolii este crescută: într-un studiu efectuat pe o populație de adulți tineri aparent sănătoși au fost identificate la 0,2% dintre aceștia semne ecocardiografice de CMH. Boala prezintă o mare heterogenitate fenotipică în ceea ce privește gradul de hipertrofie miocardică, prezența și severitatea simptomelor, precum și evoluția naturală a bolii; tabloul clinic al CMH poate varia de la asimptomatic sau cu simptome minime și longevitate normală până la limitarea severă a capacității de muncă sau moarte subită. CMH reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă (MSC) la adulții tineri și la atleți.^{1,2} Astfel, incidența morții subite este de sub 1% la adulții cu CMH, crescând la 2-4% la copii și adolescenți.³ Practic, moartea subită reprezintă principala cauză de deces la pacienții cu CMH (50% din cazuri), celelalte cauze fiind insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral. De asemenea, moartea subită poate fi uneori prima manifestare a bolii.

Mecanismele aritmice ale morții subite

Datele obținute din înregistrările dispozitivelor intracardiac de defibrilare au arătat că moartea subită apare fie prin fibrilație ventriculară, fie prin tahicardie ventriculară susținută monomorfa sau polimorfa care evoluează spre fibrilație ventriculară.⁴ Substratul aritmogen este determinat de modificările ultrastructurale miocardice incluzând hipertrofia

miocardică care predispune la activitate de tip trigger bazată pe postdepolarizări tardive, fibroza care produce tulburări de conducere, precum și distribuția anormală a joncțiunilor gap intercelulare și dezorganizarea arhitecturii miocitare ("myocyte disarray"), ultimii doi factori predispunând la reîntrare. S-a observat că declanșarea postdepolarizărilor tardive la pacienții cu hipertrofie miocardică este legată în special de frecvența cardiacă crescută și se produce prin eliberarea spontană de calciu de la nivelul reticulului sarcoplasmic, mai ales în prezența unei concentrații crescute de catecolamine. Acest lucru poate explica faptul că, la pacienții cu CMH, moartea subită este frecvent legată de efort. Fibroza miocardică, prin încetinirea conducerii și prin dispersia perioadelor refractare, favorizează, de asemenea, reîntrarea și apariția tahicardiei ventriculare. Anumite mutații genetice se asociază cu risc mai mare de moarte subită, așa cum este cazul modificărilor produse la nivelul troponinei cardiace T, care se asociază cu hipertrofie miocardică ușoară, dar cu importantă dezorganizare a arhitecturii miocitare ce predispune la aritmii.¹ Au fost identificați anumiți triggeri aritmogeni ce conduc la apariția fibrilației ventriculare, precum ischemia miocardică, tahicardia sinusală cu răspuns vascular anormal (hipotensiune), tahicardia ventriculară monomorfa susținută, fibrilația atrială paroxistică, conducere atrioventriculară rapidă prin cale accesorie și blocul atrio-

ventricular. Ischemia miocardică este frecvent întâlnită la pacienții cu CMH. Posibilele mecanisme de producere ale acesteia sunt date de creșterea necesarului de oxigen datorată hipertrofiei miocardice, disfuncției diastolice, dezorganizării arhitecturii miocitare, obstrucției tractului de ejeție al ventriculului stâng (VS), aritmiilor, dar și de reducerea perfuziei miocardice determinată de afectarea microvasculară, răspunsul vascular anormal, punți miocardice și de creșterea rezistenței vasculare coronare.⁵

Factorii de risc ai morții subite în CMH

Au fost identificați mai mulți factori predictori ai riscului de apariție a morții subite.

Astfel, antecedentele de *stop cardiac* sau de *tahicardie ventriculară susținută* se asociază cu o rată a mortalității la 7 ani de 33%, indiferent dacă pacienții urmează tratament medical sau chirurgical. Rata de descărcare adecvată a defibrilatoarelor intracardiac implantabile la pacienții cu stop cardiac în antecedente este de 11% pe an. Din acest motiv, stopul cardiac în antecedente reprezintă o indicație suficientă de implantare a unui dispozitiv intracardiac de defibrilare^{4,6}.

Istoricul de *sincopă recurentă*, fără evidențierea unei cauze și în special legate de efort se asociază cu risc crescut de MSC, mai ales la copii și adolescenți cu simptome severe. La pacienții sub 45 ani, acest factor are sensibilitate mică (35%),

REFERATE
GENERALE

dar specificitate mare (82%), cu valoare predictivă pozitivă și negativă de 25% și, respectiv, 86%^{4,6}.

Istoricul familial de moarte subită prematură (survenită la vârsta de sub 45 ani) se asociază, de asemenea, cu risc crescut de MSC, având o sensibilitate de 42%, specificitate de 79%, valoare predictivă pozitivă de 28% și negativă de 88%. Pentru aprecierea corectă a prognosticului trebuie însă să se țină cont și de numărul de membri ai familiei afectați de CMH.

Hipertrofia ventriculară (HVS) severă (îngroșarea maximă a pereților >30 mm) reprezintă un factor de risc pentru MSC, dar cu valoare predictivă pozitivă scăzută (sensibilitate 26%, specificitate 88%, valoare predictivă pozitivă 13% și negativă 95%). Este cunoscută existența unui subgrup de pacienți care prezintă hipertrofie ventriculară minimă, dar asociază un risc crescut de MSC, în prezența mutațiilor de la nivelul troponinei cardiace. Trebuie menționat că 75% din MSC apar la pacienți care nu au HVS severă. De asemenea, atunci când HVS severă reprezintă singurul factor de risc, rata de apariție a MSC la 5 ani este de 5%^{4,7}.

Răspunsul vascular anormal la efort se întâlnește frecvent la pacienții cu CMH (aproximativ o treime) și se manifestă fie prin hipotensiune (mai rar), fie prin lipsa creșterii tensiunii arteriale (TA) la efort. În producerea acestuia pot fi implicate mai multe mecanisme. Cel mai important este reprezentat de afectarea sistemului nervos autonom cu apariția unei scăderi exagerate a rezistenței vasculare sistemice, declanșată probabil de activarea mecanoreceptorilor de la nivelul ventriculului stâng, de creșterea stress-ului parietal sau de ischemie. De asemenea, la anumiți pacienți mecanismul este dat de scăderea debitului cardiac produsă de obstrucția tractului de ejeție sau de disfuncția diastolică. Criteriile de definire ale unui răspuns vascular anormal la efort sunt: creșterea cu mai puțin de 25 mmHg a TA (de la valoarea bazală până la cea de la sfârșitul efortului), lipsa creșterii TA la efort și, respectiv, scăderea cu peste 15 mmHg a TA (de la valoarea maximă înregistrată până la cea de la sfârșitul efortului). Acest tip de răspuns se întâlnește mai frecvent la pacienții tineri (< 40 ani), decât la cei mai în vârstă, fiind un indicator mai sensibil pentru riscul de MS la prima categorie de pacienți, cu o valoare predictivă pozitivă mică (15%), dar cu valoare predictivă negativă înaltă (97%)^{4,6,8}.

Tahicardia ventriculară nesuștinută (TVNS) este detectată la aproximativ 15-20% din pacienții cu CMH în timpul înregistrării Holter ECG și reprezintă cel mai important marker de risc crescut de MS la adulți, dublând riscul relativ la această categorie de pacienți. Având o valoare predictivă negativă înaltă (85%), absența TVNS pe înregistrarea Holter ECG este un indicator al unei evoluții favorabile. La copii și adolescenți, TVNS este foarte rar întâlnită, iar atunci când apare crește de 8 ori riscul relativ de MS^{4,6,9}.

Obstrucția tractului de ejeție al VS reprezintă, de asemenea, un factor de risc independent al MS. Limita inferioară peste care riscul devine semnificativ este de 30 mmHg. Având, însă, o valoare predictivă pozitivă foarte mică (7%) și o valoare predictivă negativă mare (95%) este considerat un factor de risc minor în stratificarea riscului de MS^{4,5,10}.

Au mai fost studiați și *alți markeri* pentru stratificarea riscului de MS, dar utilitatea clinică a acestora este limitată și valoarea lor este încă nedovedită. Astfel, inducerea unei *tahicardii ventriculare susținute* în timpul studiilor electrofiziologice programate se asociază cu risc crescut de evenimente

cardiace, dar această metodă invazivă nu are o valoare predictivă pozitivă mai mare comparativ cu parametri menționați mai sus. *Întârzierea activării miocardice după extrastimuli prematuri* din ventriculul drept se regăsește mai frecvent la pacienții cu antecedente de fibrilație ventriculară, importanța prognostică a acestei observații este în curs de evaluare. Alți parametri electrofiziologici, precum prezența de potențiale ventriculare tardive, variabilitatea atrioventriculară, dispersia intervalului QT nu au încă valoare dovedită în stratificarea riscului de MS la pacienții cu CMH. De asemenea s-a observat faptul că, la pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc convenționali, *ischemia miocardică* are o incidență mai crescută; ea poate fi evidențiată prin defecte de perfuzie reversibile sau fixe la scintigrama miocardică de perfuzie cu Thaliu sau zone de hipercaptare la nivelul miocardului la efectuarea rezonanței magnetice cu Gadolinium. Detectarea angiografică de *punți musculare* la nivelul arterelor coronare epicardice la copii se asociază cu risc crescut de moarte subită. Studii recente au arătat că, *genotipul* pacienților cu CMH poate avea implicații prognostice. Mutațiile de la nivelul troponinei T se asociază cu risc crescut de moarte subită. Această anomalie determină hipertrofie miocardică ușoară sau chiar absentă, dar, în schimb, produce o dezorganizare importată a arhitecturii miocitare, ce predispozează la aritmii. De multe ori, singura modalitate ecocardiografică de depistare a afectării miocardice în acest caz este reprezentată de studiul Doppler tisular miocardic, împreună cu imagistica de deformare miocardică (*strain rate imaging*). Mutațiile de la nivelul beta-miozinei pot avea manifestări fenotipice diferite în funcție de tipul de mutație. Astfel, mutațiile Arg403Glu și Arg453Cys predispun la moarte subită, în timp ce mutația Val606Met are un prognostic mai bun. Deși considerată inițial o boală a sarcomerului, s-a dovedit că și mutații la nivelul genelor care codifică enzimele miocardice pot determina CMH. Recent au fost descoperite mutații la nivelul genei PRKAG2 care codifică subunitatea gamma 2 a proteinkinazei ce activează AMP și care asociază CMH, sindrom Wolff-Parkinson-White și tulburări de conducere^{4,5}.

Tabelul 1. Factorii de risc principali pentru moartea subită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică

**Antecedente personale de stop cardiac sau de TV susținută;
Istoric familial de moarte legată de CMH mai ales dacă apare subit,
la rude apropiate sau la mai mulți membri din familie;
Identificarea unei mutații genetice cu risc înalt (modificări lanț
greu beta-miozina, troponina T, PRKAG2 asociată cu sindrom WPW)
Sincope inexplicabile, în special dacă apare la tineri sau în timpul
efortului sau dacă este recurentă;
Tahicardie ventriculară nesuștinută obiectivată în timpul
înregistrării Holter ECG din ambulator;
Răspuns anormal al TA la efort care fie nu crește, fie scade în
timpul efortului, cu valoare predictivă înaltă în special la
persoanele < 50 ani;
HVS extremă (îngroșarea maximă a peretelui > 30 mm) în special la
adolescenți și adulți tineri**

Principalii factori de risc pentru moartea subită la persoanele cu cardiomiopatie hipertrofică sunt sintetizați în tabelul 1. Alți factori, precum fibrilația atrială, ischemia miocardică, obstrucția tractului de ejeție al ventriculului stâng, exercițiul fizic intens (competitiv) pot fi considerați factori posibili de risc la anumiți pacienți, evaluați în mod individual¹¹⁻¹³.

Metode utilizate pentru stratificarea riscului de moarte subită

Pacienții cu CMH (în special cei cu vârsta de sub 60 ani) trebuie să fie supuși unei evaluări periodice pentru aprecierea riscului care trebuie să cuprindă obligatoriu anamneză completă (antecedente personale de sincope sau de stop cardiac resuscitat, istoric familial de moarte subită la persoane tinere), examen ecocardiografic (grosimea pereților VS, gradientul din tractul de ejecție al VS), monitorizare Holter ECG 24-48 ore (TVNS, tahiaritmii supraventriculare, fibrilație atrială), test de efort cu măsurarea TA (răspuns anormal al TA la efort). Facultativ, la anumiți pacienți și în funcție de tabloul clinic se pot efectua, de asemenea, coronarografie, scintigramă miocardică de perfuzie, rezonanță magnetică cardiacă, teste genetice sau teste electrofiziologice^{5,6}.

Strategii utilizate pentru stratificarea riscului global

Mai multe studii au arătat că analizarea separată a fiecăruia dintre factorii semnalati anterior oferă date cu valoare predictivă pozitivă joasă (<20%), dar cu valoare predictivă negativă înaltă (>80%) referitoare la riscul de MSC. În unele studii doar răspunsul anormal la efort și grosimea peretelui VS s-au corelat semnificativ statistic cu riscul de MSC. În schimb, analizarea combinată a factorilor de risc a ameliorat stratificarea corespunzătoare a pacienților cu CMH. De exemplu, s-a constatat că prezența separată a istoricului de sincope și a istoricului familial de moarte subită nu se corelează cu risc crescut în timp ce, prezența ambilor factori la aceiași pacienți indică risc înalt de MSC. Astfel, variabilele luate în calcul pentru calcularea riscului global sunt răspunsul anormal la efort, grosimea peretelui VS >30 mm, TVNS și combinația istoric familial de MS la < 45 ani - istoric personal de sincopă. Numărul de factori de risc prezenți concomitent este important: la pacienții fără nici un factor de risc incidența MSC de sub 1%, iar la cei cu doi sau mai mulți factori de risc dintre cei menționați anterior, mortalitatea este progresiv mai mare (tabelul 2)⁹. Prezența a doi sau mai mulți factori de risc are o valoare predictivă pozitivă de 23% și o valoare predictivă negativă de 90% pentru MSC. Acest fapt are implicații clinice importante, deoarece la cea de-a doua categorie de pacienți, care au *risc înalt* de MS, se justifică inițierea tratamentului antiaritmie profilactic (defibrilator implantabil sau amiodaronă). De menționat, că pacienții cu antecedente de stop cardiac resuscitat sau de tahicardie ventriculară susținută au risc înalt și necesită, de asemenea, tratament profilactic (defibrilator implantabil)^{4,8,14}.

Tabelul 2. Supraviețuirea pacienților cu CMH în funcție de numărul de factori de risc (conform⁹)

Număr factori de risc	Supraviețuire la 6 ani	IC 95%
0	95%	91-99%
1	93%	87-99%
2	82%	67-96%
3	36%	0-75%

Pacienții cu *risc scăzut* de moarte subită sunt cei în clasa funcțională I-II (dispnee sau durere toracică), fără istoric familial de moarte subită prematură, fără antecedente de sincope legate de CMH, la care nu se evidențiază TVNS la monitorizarea Holter ECG, cu răspuns normal al TA la efort, cu gradient la nivelul tractului de ejecție al VS <30 mmHg, HVS moderată (<20 mm) și AS normal sau ușor dilatat (<45 mm)¹¹.

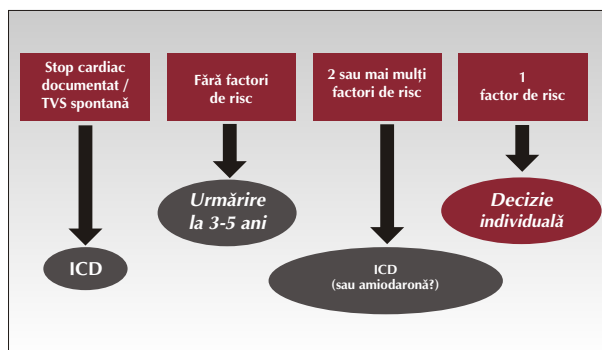


Figura 1. Strategie de tratament preventiv al morții subite în cardiomiopatia hipertrofică (după⁹)

Pacienții care au un singur factor major de risc au *risc intermediar* de moarte subită și la această categorie de pacienți schema terapeutică se apreciază în mod individual¹⁴.

Concluzii

Identificarea pacienților cu CMH care au risc crescut de moarte subită este dificilă din cauza prevalenței relativ scăzute a bolii și a ratei a mortalității anuale scăzute⁹. Stratificarea riscului de moarte subită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică poate fi efectuată utilizând metode neinvazive și puțin costisitoare. Evaluarea riscului global are implicații clinice importante, pacienții cu risc înalt beneficiind de tratament profilactic. Sunt însă necesare studii suplimentare care să aducă date despre impactul mijloacelor de tratament farmacologice, chirurgicale sau intervenționale asupra riscului de MS, precum și despre riscul rezidual de MS (poate fi el diminuat sau abolit?) atunci când sunt îndepărtați factorii de risc sau despre frecvența cu care trebuie efectuată reevaluarea pacienților cu CMH^{4,5}.

Bibliografie

1. Janse M.J., De Bakker J.M.T. - Arrhythmia substrate and management in hypertrophic cardiomyopathy: from molecules to implantable cardioverter-defibrillators, *European Heart Journal Supplements*, **2001**; Supplement L: L15-L20
2. Van Driest S.L., Maron B.J., Ackerman M.J. - From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy, *Heart*, **2004**; 90: 7-8
3. Elliott P., McKenna W.J. - Hypertrophic cardiomyopathy, *Lancet*, **2004**; 363: 1881-91
4. Frenneaux M.P. - Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy, *Heart*, **2004**; 90:570-575
5. McKenna W.J., Behr E.R. - Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death, *Heart*, **2002**; 87:169-176
6. Maron B.J. - Hypertrophic Cardiomyopathy A Systematic Review, *JAMA*, **2002**; 287: 1308-1320
7. Spirito P. et al - Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, *NEJM*, **2000**; 15: 1778-1785
8. Elliott P.M. et al - Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Identification of high risk patients, *JACC*, **2000**; 36:2212-8
9. Monserrat L. et al - Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic

cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients, *JACC*, **2003**; 42:873-9

10. Maron M.S. et al - Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy, *NEJM*, **2003**; 348: 295-303

11. Maron B.J. et al - ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology task force on Clinical Expert Consensus Documents and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy), *European Heart Journal*, 2003; **24**: 1965-1991

12. Maron B.J. - Contemporary considerations for risk stratification, sudden death and prevention in hypertrophic cardiomyopathy, *Heart*, **2003**; 89:977-978

13. Hess O.M. - Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy - fact or fiction?, *JACC*, **2003**; 42: 880-881

14. Maron B.J. et al - Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *NEJM*, 2000; **342**: 365-373

Proteina C reactiva test screening în BPOC ?

Conf. Dr. D. Isacoff

BPOC este o boala inflamatorie cronică a plămânilor caracterizată prin infiltrat inflamator cronic cu predominanța limfocitelor CD8+ și a neutrofilelor. Astăzi, BPOC este recunoscută ca fiind o boală cu multiple componente fiziopatologice, care în afara inflamației și remodelării bronșice și a emfizemului prezintă și manifestări extrapulmonare printre care: disfuncția musculoscheletică, cașexia, modificări osteoscheletice și cardiovasculare. Manifestările extrapulmonare ale BPOC sunt responsabile de morbiditatea și mortalitatea găsite la acești bolnavi^{1,2}.

Unul dintre factorii prin care s-a încercat explicarea manifestărilor extrapulmonare este inflamația sistemică. Consecințele sistemice ale BPOC pot fi detectate clinic și se asociază cu prezența markerilor inflamatori sistemici. Unul dintre markerii inflamației sistemice este proteina C reactivă.

Proteina C reactivă (PCR) crescută este recunoscută ca predictor al complicațiilor în bolile cardiovasculare și a devenit un marker al inflamației sistemice din diverse boli. Proteina C reactivă face parte din familia moleculelor denumite pentraxine conservate de peste 400 milioane de ani atât la nevertebrate cât și la vertebrate. În 1930 a fost descoperită la om în laboratoarele Oswald Avery ca o componentă a serului care se leagă de polizaharidul C al peretelui celular al pneumococului. Din punct de vedere structural, PCR este alcătuită din 5 subunități identice, fiecare având o masă de 23kDa, legate necovalent și care formează un inel pentagonal sub formă de disc. Gena PCR se află pe brațul scurt al cromozomului 1³. PCR este membră a clasei moleculelor de apărare cunoscute sub numele de proteine ale fazei acute împreună cu fibrinogenul și proteina care leagă manoză. În timpul infecției, proteinele fazei acute cresc rapid, chiar dramatic, de peste 1000 de ori în infecții severe, prin declanșarea producției hepatice de către IL-6 și IL-8. Producția de PCR este și extrahepatică, fiind raportată în plăcile aterosclerotice, neuroni, limfocite și monocite. Mecanismele care reglează sinteza extrahepatică a PCR nu sunt cunoscute și se apreciază că nu contribuie substanțial la nivelurile plasmatiche ale PCR. Dată fiind vechimea pe scară filogenetică și conservarea la specii diverse, funcția PCR este legată de prezervarea vieții și mai puțin în producerea bolilor. Astfel, PCR are roluri benefice, care includ⁴:

Acționează ca opsonină pentru aglutinarea bacteriilor și favorizarea fagocitozei, fiind direct bactericidă. La animalele cu deficiență în PCR, administrarea de PCR exogenă determină protecția acestora față de infecțiile letale.

PCR este "gunoier" eficient al cromatinei eliberată din celulele lezate. În plămânul cu BPOC există o abundență apoptoză, iar în absența PCR ar determina lezarea severă a țesuturilor învecinate.

PCR poate induce receptori capcană anti-inflamatori ai

IL-1, poate diminua eliberarea L-selectinei care precede mobilizarea neutrofilelor din sânge în țesuturi și diminuează stresul oxidativ al leucocitelor.

PCR poate declanșa receptori inhibitori Fc ai imunoglobulinelor cu rol anti-inflamator.

Există puține date asupra prevalenței nivelurilor crescute ale PCR la bolnavii cu BPOC. În National Health and Nutrition Examination Survey III s-a constatat că 41% din bolnavii cu BPOC moderată aveau nivelul PCR >3mg/L și la 6% >10mg/L, iar 52% din bolnavii cu BPOC severă aveau PCR >3mg/L și 23% >10 mg/L.⁴ Cu toate acestea, sunt necesare alte studii prin care să se evalueze prevalența creșterii PCR la bolnavii cu BPOC.

În bolile cardiovasculare, PCR a devenit marker al inflamației care prezice incidența infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral, a bolii arteriale periferice, precum și a morții subite la persoane sănătoase, fără boala cardiovasculară. De asemenea, prezice evenimentele recurente și decesul la cei cu sindroame coronariene acute sau cronice⁵.

Niveluri ale PCR de 1, 1-3 și >3 mg/L sunt asociate cu risc mic, moderat și respectiv mare de apariție a bolii cardiovasculare. La bolnavii cu BPOC, nivelurile PCR au fost găsite asociate cu morbiditate cardiovasculară crescută¹¹ sau au prezis exacerbările⁶.

În practica clinică curentă, PCR reflectă răspunsul inflamator sistemic total⁷, iar la bolnavii cu BPOC a fost găsită crescută atât în acutizări⁸ precum și în perioadele stabile ale bolii⁹. Nivelurile proteinei C reactive au fost cele mai mari la pacienții cu BPOC cu cele mai mari scaderi ale VEMS și la fumatori¹⁰. Nivelurile crescute ale PCR ar prezice riscul cardiovascular la bolnavii cu BPOC¹¹ și pot fi scăzute de corticoterapia inhalatorie sau sistemică¹², tratamentul cu statine¹³ și de către efort¹⁴. Proteina C reactivă a fost găsită predictor al spitalizărilor și mortalității la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică¹⁵. De Torres și colaboratorii au găsit crescută valoarea PCR la bolnavii cu BPOC clinic stabil care nu au avut exacerbări în ultimele 2 luni înainte de intrarea în studiu. Nivelurile crescute ale PCR s-au corelat negativ cu VEMS, procentul VEMS din valoarea prezisă, capacitatea vitală forțată, procentul capacității vitale forțate din valoarea prezisă, raportul dintre capacitatea inspiratorie/capacitate pulmonară totală și în special cu reducerea PaO₂ și cu testul de mers timp de 6 minute. Nivelurile PCR nu au fost influențate de tratamentul corticosteroid curent sau de comorbiditățile BPOC¹⁷. Rezultatele diverselor studii ridică problema dacă corelația negativă a PCR cu BPOC și cu alte boli inflamatorii este un paradox. Răspunsul este foarte probabil negativ.

Proteina C reactivă poate acționa ca agent potent pro-inflamator prin activarea cascadei clasice a complementului și devine pro-inflamatoare prin legarea

directă de fragmentul C1q al complementului. În celulele endoteliale și mononucleare, PCR activează NF- κ B cu inducerea de proteaze și citokine pro-inflamatorii ca IL-1, IL-6, IL-8, IL-18¹⁸. Potrivit teoriei vasculare a emfizemului în care apoptoza vasculară induce emfizem, PCR reprimă potențialul proces reparator prin celulele stem endoteliale¹⁹.

Creșterea nivelurilor PCR din BPOC stabilă poate fi explicată cel mai ușor de prezența infecției, deoarece aproximativ 30% din bolnavii cu BPOC ar putea avea colonizare bacteriană a bronhiilor, iar alții infecții cu Mycoplasma sau Chlamydia, mycobacterii sau virusuri (adenovirus și cytomegalovirus). Poluarea atmosferică poate contribui la creșterea nivelurilor PCR în BPOC stabilă clinic²⁰, precum și în obezitatea care este întâlnită la unii pacienți, deoarece adipocitele eliberează IL-6 și induc producție de PCR și de alte comorbidități. Creșterea nivelurilor PCR din BPOC stabilă ar putea fi explicată de dinamica reacțiilor de apărare ale răspunsului imun natural. PCR este molecula efectoră a imunității naturale și este parte a răspunsului foarte rapid și stereotip care utilizează inflamația în omorârea sau stoparea patogenilor. În acest caz, activitatea proinflamatorie a PCR este benefică și sinteza ei încetează odată cu îndepărtarea stimulului primar.

Creșterea PCR a fost găsită și la bolnavii cu BPOC foști fumatori, ceea ce poate însemna că țesuturile pulmonare lezate reprezintă stimulul care declanșează sinteza PCR. Plămânul lezat poate genera liganzi ai receptorilor de recunoaștere (ca Toll-like receptorii 2), fibronectină sau proteine ale șocului termic care declanșează direct inflamație. Această inflamație declanșată de țesuturile pulmonare lezate este amplificată de mutațiile genelor reglatorii ca: receptorul factorului de creștere epidermal (epidermal growth factor, EGF), oncogena *ras*, fosfataza și omologul tensinei, care este în cantitate mare în epiteliul expus la fumul de țigară²¹, iar la pacienții cu BPOC severă de dereglarea transcripției prin pierderea de histon deacetilază²².

Înțelegerea creșterii nivelurilor PCR în BPOC stabilă va explica de ce abandonarea fumatului nu corectează inflamația pulmonară din BPOC. Este foarte probabilă implicarea directă a IL-6 și IL-1, deoarece sinteza PCR este indusă în principal de IL-6 și amplificată de IL-1. În BPOC sunt prezente și crescute IL-6 și IL-1²³. Cele mai mari niveluri ale PCR au fost găsite la fumători, deoarece fumatul induce IL-6 în țesuturile pulmonare, dar nu și în macrofagele pulmonare²⁴. În BPOC este crescută IL-6 și asociată cu severitatea și morbiditatea bolii²³.

IL-6 în BPOC este inductor primar al sintezei PCR și al altor proteine ale fazei acute, inductor al topirii musculaturii scheletice²⁵, al osteoporozei²⁶, al riscului crescut al infecțiilor pulmonare²⁷, toate acestea recunoscute drept comorbidități majore ale BPOC. Disfuncția musculaturii scheletice din BPOC este asemănătoare celei găsite la bolnavii cu insuficiență cardiacă avansată²⁸ și se caracterizează prin expresia crescută a IL-6, TNF- α și a altor citokine inflamatorii în mușchi, iar în serul acestor bolnavi există niveluri crescute ale acestor citokine în comparație cu persoanele

sănătoase²⁸. În insuficiența cardiacă, studiile cu etanercept și infliximab, ca medicații anti-TNF, au redus nivelurile serice ale PCR, IL-6 și TNF, dar fără beneficii pentru bolnavi. De altfel, două studii au fost întrerupte din cauza rezultatelor dezamăgitoare²⁹ și în alt studiu s-a găsit risc crescut de deces și de spitalizări pentru insuficiența cardiacă la bolnavii tratați cu infliximab³⁰. Aceste observații evidențiază complexitatea deosebită a cascadelor inflamatorii în boli cronice ca BPOC și insuficiența cardiacă. Un viitor studiu cu anticorpi monoclonali anti-IL-6 la pacienții cu BPOC, în care un obiectiv intermediar să fie PCR, ar putea rezolva multe dintre implicațiile IL-6 în BPOC.

PCR agregată sau alterată induce lezare tisulară prin acțiuni proinflamatorii. Depozitarea sau sinteza locală de mici cantități de PCR modificată (neo-PCR) cu proprietăți diferite de cele ale proteinei native, induce mediatori proinflamatori ca IL-8 și proteina 1 chemotactică pentru monocite (MCP-1) cu creșterea expresiei ICAM-1 în celulele endoteliale. Neo-PCR are proprietăți inductoare inflamatorii mult mai potente decât PCR nativă. În BPOC, fumatul sau boala *per se* alterează structura chimică a multor țesuturi și proteine intracelulare sistemice, printre care și PCR, dar și pulmonare, cel mai probabil prin oxidare¹⁶. Modificarea PCR din BPOC ar putea fi detectată prin metode proteomice și este posibil ca în viitorul apropiat să cunoaștem, în afara cantității, și forma sub care a apărut, cu atât mai mult cu cât există posibilitatea ca ea să fie produsă local și nu numai de către hepatocite. Rezultatele studiilor dedicate inflamației sistemice din BPOC aduc contribuții importante la descifrarea bolii și extind conceptul de BPOC boală sistemică multicomponentă. Inflamația sistemică poate fi legătura dintre disfuncția bronșică și manifestările extrapulmonare ale BPOC.

Pentru clarificarea rolului PCR, ca test screening care să orienteze practicianul în tratamentul și reducerea manifestărilor extrapulmonare ale BPOC, sunt necesare mai multe studii longitudinale. În acest moment, BPOC este privită ca o afecțiune inflamatorie complexă și foarte heterogenă, în care inflamația sistemică de grad mic face parte probabil din manifestările bolii, cel puțin la unii dintre pacienți.

Bibliografie:

1. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14. 5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
3. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-48490.
4. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-762.
5. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-493.
6. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664-667.
7. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
8. Malo O, Saulea J, Busquets X, Miralles C, Agustí AG, Noguera A. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172-176.
9. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
 10. Gan WQ, Paul Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558-564.
 11. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
 12. Sin DD, Lacy P, York E, Paul Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760-765.
 13. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE investigators. Effects of statin therapy on C-reactive protein levels. The pravastatin inflammatory/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
 14. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002; 357: 763-767.
 15. Cano NJM, Pichard C, Roth H, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004; 126: 540-546.
 16. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27: 874-876.
 17. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
 18. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
 19. Suh W, Kim KL, Choi JH, et al. C-reactive protein impairs angiogenic functions and decreases the secretion of arteriogenic chemo-cytokines in human endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 65-71.
 20. van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 61-67.
 21. Anderson GP, Bozinovski S. Acquired somatic mutations in the molecular pathogenesis of COPD. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 71-76.
 22. Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-1976.
 23. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
 24. Vlahos R, Bozinovski S, Jones JE, et al. Differential protease, innate immunity and NFkB induction profiles during lung inflammation induced by sub-chronic cigarette smoke exposure in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L931-L945.
 25. Hansen MJ, Gualano RC, Bozinovski S, Vlahos R, Anderson GP. Therapeutic prospects to treat skeletal muscle wasting in COPD (chronic obstructive lung disease). *Pharmacol Ther* 2006; 109: 162-172.
 26. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2032-2042.
 27. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1440-1446.
 28. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-1759.
 29. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-130.
 30. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.

CA 125 - posibil marker al insuficienței cardiace cronice ?

Conf. Dr. D. Isacoff, Ilinca Săvulescu-Fiedler

CA 125 (carbohidrat antigen) este o glicoproteină cu greutate cuprinsă între 2000 și 5000 kDa produsă atât de către celulele tumorale cât și de către celulele derivate din epiteliul celomic (pleură, peritoneu, pericard)¹.

În practică, CA 125 este utilizat în stadializarea, prognosticul, monitorizarea și detectarea recurenței cancerului ovarian^{2,3}. Niveluri crescute ale CA 125 au fost detectate în mai multe cancere (pulmonar, mamar și digestiv). Neoplazia complicată cu revărsate pleurale se însoțește de niveluri serice ale CA 125 >35 U/ml⁴. Aproximativ o treime din bolnavii cu ciroză hepatică fără ascită și carcinom hepatocelular pot avea niveluri >35 U/ml⁵. Creșterea nivelurilor serice ale CA 125 au fost găsite crescute, în absența cancerului, după deschiderea peritoneului sau la cei cu hemodializă și cu revărsate ale seroaselor⁶, în ascita din sindromul nefritic⁷ și la cei cu revărsate pleurale și/sau pericardice benigne^{8,9}. Mai mult, nivelul CA 125 se corelează cu cantitatea de lichid pericardic și scade sau dispare după rezorbția acestuia¹⁰. La bolnavii cu revărsate pericardice însoțite de creșterea nivelului CA 125 a fost demonstrată producția pericardică prin marcarea eșantionelor de biopsie pericardică cu anticorpi anti-CA 125. Astfel, CA 125 poate avea potențială utilitate în evaluarea stării și evoluției afecțiunilor pericardice¹¹.

În afara acestor utilități, CA 125 a fost găsit crescut paralel cu severitatea clinică și hemodinamică a insuficienței cardiace cronice (ICC) indicând un prognostic grav pe termen scurt. Tratatamentul ICC determină scăderea CA 125 și ameliorarea tabloului clinic^{12,13}. Evaluarea sistematică a nivelurilor CA 125 la bolnavii cu ICC înaintea transplantului cardiac a demonstrat că nivelul seric s-a corelat semnificativ cu severitatea tabloului clinic și cu presiunile de umplere. După transplantul cardiac nivelurile CA 125 au scăzut marcat¹³. Nivelurile serice ale CA 125 cresc cu severitatea disfuncției sistolice fără să se coreleze semnificativ cu diametrul telediastolic al ventriculului stâng sau cu fracția de ejeție evaluate ecocardiografic. Nivelul crescut al CA 125 în ICC s-a corelat cu unii parametrii hemodinamici evaluați prin cateterismul cordului drept: presiunea atrială dreaptă, presiunea din artera pulmonară și presiunea arterială pulmonară blocată¹⁴. A fost raportată o corelație semnificativă între nivelurile serice ale CA 125 și cele ale peptidului natriuretic cerebral (PNB) precum și o corelație inversă între nivelurile CA 125 și distanța parcursă la testul de mers timp de 6 minute¹⁵. Bolnavii cu ICC care au și transudat pleural au niveluri serice ale CA 125 semnificativ mai mari, ceea ce sugerează originea pleurală a markerului tumoral¹⁶. După tratament medical agresiv, nivelurile CA 125 scad indiferent de existența revărsatului pleural¹⁶. Producția markerului tumoral la bolnavii cu ICC fără revărsat pleural poate avea loc în celulele mezoteliale pleurale, peritoneale sau pericardice din cauza acumulării subclinice de lichid sau prin stretching-ul tisular produs de cardiomegalie sau de congestia hepatică și viscerală. Când au fost determinate repetat nivelurile serice ale CA 125 după tratament, acestea au reflectat modificările tabloului clinic și a parametrilor hemodinamici. Bolnavii care au avut scăderea clasei NYHA și/sau modificări pozitive ale profilului hemodinamic la cateterismul cordului drept sau la evaluarea eco-Doppler au prezentat reducerea semnificativă a nivelurilor CA 125. Bolnavii fără ameliorare sub tratament medicamentos au avut creșterea CA 125^{13,16}. La 70 din cei 113 bolnavi cu ICC cu CA 125 >35U/ml urmăriți în medie 6 luni a fost constatată o evoluție severă punctată de deces, agravarea ICC și spitalizare în comparație cu 16 din cei 127 bolnavi cu ICC și cu CA 125 <35U/ml¹⁴. Datele publicate până acum indică un posibil rol pentru CA 125 la bolnavii cu ICC prin disfuncție diastolică¹⁷ precum și la bolnavii cu stenoză mitrală¹⁸, insuficiență cardiacă dreaptă¹⁹ precum și la cei cu stenoză aortică²⁰.

Sediile principale ale producției de CA 125 din bolile neoplazice și benigne, inclusiv ICC, sunt reprezentate de celulele mezoteliale pleurale, peritoneale și pericardice. Stimulii producției CA 125 sunt reprezentati de inflamație, iritație, tensiune și posibil alții neidentificați. Existența unei relații semnificative dintre nivelurile CA 125 și presiunile din atriu drept și stâng precum și nivelurile BNP indică o posibilă legătură între anomaliile hemodinamice care induc congestie pulmonară și sistemică și sinteza CA 125 în celulele mezoteliale. În linii celulare de cancer ovarian și ale unor limfoame, CA 125 este produs și eliberat după stimularea cu TNF- α și IL-6^{21,22}. Este bine cunoscut că în ICC există creșterea acestor două citokine proinflamatorii^{23,25}. Relația dintre citokinele pro și anti-inflamatorii și markerii tumorali la bolnavii cu ICC a fost evaluată pentru prima dată de către Kosar și colab²⁶. Ei au demonstrat la pacienții cu ICC fără afecțiuni inflamatorii sau infecțioase acute și cronice niveluri serice crescute ale TNF- α , IL-6 și IL-10 și aceste creșteri au fost paralele cu severitatea ICC. Au observat niveluri serice mari ale CA 125 și CA 19-9 la bolnavii cu ICC, creșterile CA 125 fiind semnificative la bolnavii cu ICC severă (clasele NYHA III și IV) în comparație cu bolnavii cu IC ușoară (clasele NYHA I și II). Deci, nivelurile serice ale CA 125 cresc paralel cu severitatea IC. Deși nivelurile serice ale CA 19-9 au avut tendința de a crește cu severitatea IC, diferențele nu au fost semnificative. CA 125 a fost găsit crescut semnificativ nu numai la bolnavii cu ICC severă ci și la cei cu IC mai ușoară fără revărsate lichidiene. Aceste rezultate indică dependența nivelurilor crescute ale CA 125 nu numai de stimularea seroaselor ci și de inflamație ca urmare a activării citokinelor. Creșterea nivelurilor serice ale CA 125 s-a corelat semnificativ cu nivelurile serice ale TNF- α , IL-6 și IL-10 și sugerează că nivelurile serice ale CA 125 la pacienții cu ICC se corelează puternic cu TNF- α , IL-6 și IL-10. Acest studiu sprijină ipoteza potrivit căreia creșterea nivelurilor CA 125 la bolnavii

cu ICC sunt asociate cu mediatorii sau citokinele inflamatorii. În opinia autorilor, citokinele inflamatorii ca TNF- α , IL-6 și IL-10 permit expresia CA 125 sau predispun la factori care contribuie la producția de CA 125.

CA 125 este crescut la un procent mare de pacienți cu ICC în clasele III și IV NYHA, dar nu poate avea rol screening pentru detectarea disfuncției ventriculare asimptomatice sau în diagnosticul insuficienței cardiace în populații mari. Cu toate acestea, la pacienții care au factori de risc ai ICC și cu suspiciune de ICC, determinarea unui nivel al CA 125 >35U/L ar putea contribui la un diagnostic corect. La bolnavii cu ICC clasele III și IV NYHA determinarea CA 125 împreună cu simptomele și semnele caracteristice, parametrii hemodinamici neinvazivi și cei biochimici ar putea ajuta la evaluarea severității, prognosticului și pentru monitorizarea tratamentului.

Bibliografie: 1. Epiney M, Bertossa C, Weil A, Campana A, Bischof P. CA 125 production by the peritoneum: in-vitro and in-vivo studies. Hum Reprod 2000; 15:12611265; 2. Bast RC Jr, Klug TL, John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309:883887; 3. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gee M. More than 15 years of CA 125: what is known about the antigen, its structure and its function. Int J Biol Markers 1998; 13:188195; 4. Bergmann JF, Bidart JM, George M, Beaugrand M, Levy VG, Bohuon C. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. Cancer 1987; 59:213217; 5. Talbot RW, Jacobsen DJ, Nagorney DM, Malkasian GD, Ritts RE Jr. Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer. Surg Gynecol Obstet 1989; 168:407412; 6. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Kiroglu Y, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA-125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural, or pericardial fluids. Gynecol Oncol 2000; 77:254257; 7. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. Anticancer Res 2000; 20:12011203; 8. Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, Karaca N, Batur Y, Uslu T, et al. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. Gynecol Oncol 2002; 85:108113; 9. Miralles C, Orea M, Espana P, Provencio M, Sanchez A, Cantos B, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. Ann Surg Oncol 2003; 10:150154; 10. Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom PE, Petersson T, Klockars M. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:737739; 11. Seo T, Ikeda Y, Onaka H, Hayashi T, Kawaguchi K, Kotake C, et al. Usefulness of serum CA 125 measurement for monitoring pericardial effusion. Jpn Circ J 1993; 57:489494; 12. Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to interpret serum 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. Oncology 2003; 65:16; 13. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. Am Heart J 1999; 137:10441049; 14. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. J Am Coll Cardiol 2003; 41:18051811; 15. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E. Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7:5761; 16. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. Eur J Heart Fail 2005; 7:199203; 17. Popescu AC, Popescu BA, Antonini-Canterin F, Rivabene D, Rubin D, Cappelletti P, et al. Association between echocardiographic parameters of diastolic dysfunction and serum levels of carbohydrate antigen 125. Ital Heart J 2005; 6 (suppl 4):105; 18. Duman C, Ercan E, Tengiz I, Bozdemir H, Ercan HE, Nalbantgil I. Elevated serum CA 125 levels in mitral stenotic patients with heart failure. Cardiology 2003; 100:710; 19. Boban Mathew, Vishal Bhatia, IR Mahy, Imad Ahmed, Lisa Francis. Elevation of the tumor marker CA 125 in right heart failure. Southern Med J 2004; 97: 1013-1014; 20. Antonini-Canterin F, Popescu AC, Popescu BA, Rubin D, Cappelletti P, Piazza R, et al. Measurement of serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with aortic valve stenosis [Abstract]. Eur Heart J 2004; 25:592; 21. Zeimet AG, Offner FA, Marth C, Heim K, Feichtinger H, Daxenbichler G, et al. Modulation of CA-125 release by inflammatory cytokines in human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. Anticancer Res 1997; 17:31293131; 22. Kubonishi I, Bandobashi K, Murata N, Daibata M, Ido E, Sonobe H, et al. High serum levels of CA125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. Br J Haematol 1997; 98:450452; 23. Marth C, Zeimet AG, Widschwendter M, Daxenbichler G. Regulation of CA 125 expression in cultured human carcinoma cells. Int J Biol Markers 1998; 13:207209; 24. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP, Varney S, Poole-Wilson PA, Mann DL, et al. The relationship of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2000; 36:523528; 25. MacGowan GA, Mann DL, Komros RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. Am J Cardiol 1997; 79:11281131; 26. Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2006; 8:270274.

ATEROEMBOLISMUL RENAL - O ENTITATE RARĂ ?

Serie scurtă de cazuri și sinteză a datelor din literatură

Mircescu Gabriel, Simona Hildegard Stancu, Adrian Dorin Zugravu
Spitalul Clinic de Nefrologie "Dr. Carol Davila"

Rezumat

Embolia cu cristale de colesterol este o afecțiune multisistemică, interesând mai ales pielea, rinichiul, creierul, ochiul și tractul gastrointestinal. Rinichiului este frecvent afectat datorită proximității sale cu aorta abdominală și a fluxului său sanguin mare. Boala renală ateroembolică este definită ca insuficiență renală secundară ocluziei arterelor renale, arteriolelor și capilarelor glomerulare cu fragmente de aterom dislocate de la nivelul aortei sau al altor artere mari. În condițiile în care nu există un tratament etiopatogenic cu eficiență demonstrată, se recurge la măsuri preventive sau suportive, iar prognosticul este deosebit de sever. Cele 4 cazuri de embolie cu cristale de colesterol cu afectare predominant renală ilustrează complexitatea acestei entități. Sunt trecute de asemenea în revistă principalele date din literatură privind boala ateroembolică.

Abstract

Cholesterol crystals embolism is a multi-systemic disease affecting mainly the skin, kidneys, brain, eye and digestive tract. The kidneys are frequently affected due to their proximity to the abdominal aorta and to their important blood flow. Atheroembolic kidney disease is defined as renal failure secondary to the occlusion of the renal vessels (arteries, arterioles or glomerular capillaries) with atheroma fragments originating in the aorta or other big arteries. As no etiopathogenic treatment is proved as efficient, only preventive or supportive treatment is available and prognosis is very severe. Four cases of renal cholesterol embolism are presenting illustrating the complexity of this disease.

Cuvinte-cheie: ateroembolism, insuficiență renală, anticoagulare.

1. Introducere

Embolia cu cristale de colesterol, este o afecțiune multisistemică, interesând mai ales pielea, rinichiul, creierul, ochiul și tractul gastrointestinal. A fost descrisă pentru prima dată de Flory ⁽¹⁾ în urmă cu 61 ani.

Afectarea frecventă a rinichiului în contextul emboliilor cu colesterol - datorită proximității sale cu aorta abdominală și a fluxului său sanguin mare - a determinat detașarea unei entități clinico-anatomopatologice numită boala renală ateroembolică, definită ca insuficiență renală secundară ocluziei arterelor renale, arteriolelor și capilarelor glomerulare cu fragmente de aterom dislocate de la nivelul aortei sau al altor artere mari.

Îmbătrânirea populației și extinderea procedurilor cardiologice invazive sunt, probabil, responsabile de creșterea frecvenței ateroembolismului înregistrată în ultimii ani.

Diagnosticul este sugerat de degradarea rapidă (zile, săptămâni) a funcției renale asociată cu semne multisistemice, toate instalate în contextul unor leziuni ateromatoase importante și în prezența a unor factori favorizanți pentru mobilizarea fragmentelor din placa ateromatoasă.

În condițiile în care nu există un tratament etiopatogenic cu eficiență demonstrată, se recurge la măsuri preventive sau suportive, iar prognosticul este deosebit de sever.

Cele 4 cazuri de embolie cu cristale de colesterol cu afectare

predominant renală ilustrează complexitatea acestei entități și drumul pacienților (mai lung sau mai scurt) către diagnostic și tratament.

2. Serie scurtă de cazuri

Cazul 1

Femeie de 67 ani, se internează pentru anurie, valori crescute ale produșilor de retenție azotată (uree sanguină 180 mg/dl, creatinina sanguină 6 mg/dl), livedo reticularis și cianoza a trei degete de la nivelul membrelor inferioare. Antecedentele personale au evidențiat valori crescute ale PA de 20 ani (necontrolate medicamentos), fumătoare de 30 ani (10-15 țigări/zi). În urmă cu o lună, un edem pulmonar acut determină internarea într-un alt spital, unde se găsesc creatinina sanguină 2 mg/dl și asimetrie renală (rinichiul drept 7 cm, rinichiul stâng 10 cm). Se practică coronarografia (cale femurală) care evidențiază leziuni stenozante nesemnificative la nivelul arterei descendente anterioare și coronarei drepte, fără indicație chirurgicală. La o săptămână după procedură, apar dureri la nivelul membrelor inferioare și cianoză localizată a halucelui stâng. La 2 săptămâni după procedură apar grețuri, vărsături, iar cu 3 zile anterior internării, anurie. Examenul clinic a evidențiat PA 180/100 mmHg, livedo reticularis și semne de ischemie la nivelul a trei degete de la nivelul membrelor inferioare, cu puls periferic palpabil bilateral. Hemoglobina și hematocritul au fost de 10 g/dl și

CONTRIBUȚII
ORIGINALE

29%, leucocitele au fost de 11.000, cu 8% eozinofile; VSH 90 mm/1h, PCR 80 mg/l, iar testele imunologice (FAN, ANCA, Ac antifosfolipidici, crioglobuline) negative. Persistența anuriei și creșterea valorilor produșilor de retenție azotată (creatinina sanguină 11 mg/dl) au determinat inițierea tratamentului prin hemodializă (HD). Evoluția în HD a fost dominată de accentuarea ischemiei la nivelul halucelui drept, care impune amputație, de anemie cu caracter inflamator, hiporesponsivă la eritropoietină (Hb 8g/dl, în condițiile unei doze de eritropoietină de 125U/kg corp/săptămână), de dureri abdominale intermitente și de persistența eozinofiliei. La 1,5 ani de la inițierea HD, deces prin accident vascular cerebral. Examenul anatomopatologic efectuat la nivelul degetului amputat a evidențiat cristale de colesterol la nivelul arteriolelor dermului.

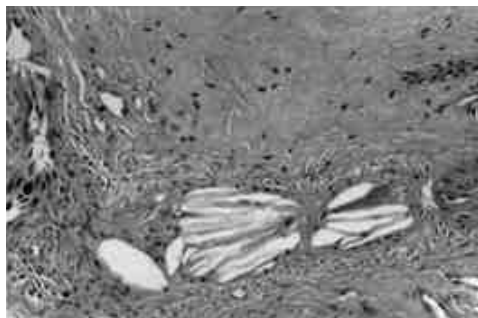


Figura 1. Cristale de colesterol la nivelul unei arteriole dermice (colorație HE x40)

Cazul 2

Bărbat de 77 ani se internează pentru dispnee cu ortopnee, edeme la membrele inferioare, crize anginoase de repaus. Antecedentele personale au evidențiat istoric de HTA de aproximativ 15 ani, fumător de aproximativ 40 ani (10 țigări/zi), crize anginoase la efort de 10 ani și valori crescute ale produșilor de retenție azotată depistate în urmă cu 3 luni (creatinina 1.8 mg/dl) și interpretată ca fiind consecința unei nefroscleroze hipertensive. Cu o lună anterior internării apar crize anginoase de repaus. Se efectuează coronarografia, care evidențiază leziuni trivasculare severe (obstrucție peste 75%). Se recomandă evaluarea renală anterior intervenției chirurgicale coronariene și se inițiază terapie anticoagulantă. La internare, PA 200/100 mmHg, semne de insuficiență cardiacă (ortopnee, raluri de stază, edeme ale membrelor inferioare, hepatomegalie dureroasă), pulsuri periferice prezente, sufluri vasculare, diureza 1.000ml/24 ore. Examenul paraclinic au evidențiat anemie (Hb 9.8g/dl), leucocite 9000/mm³, eozinofile 1%, trombocite 130.000/mm³, VSH 100mm/h, PCR 20mg/l, creatinină sanguină 8 mg/dl, proteinurie 2g/g creatinină, sediment urinar cu 35 hematii/mm³, 10 leucocite/mm³ și 1 cilindru/mm³, teste imunologice negative (C, ANCA, FAN, Ac. anticardiolipina, crioglobuline, antigene virale). Examenul ecografic a evidențiat rinichi egali 11/6 cm, corticala 15mm hiperecogenă. Examenul biptic renal a evidențiat cristale de colesterol la nivelul arterelor interlobulare și arcuate, hialinoză la nivelul arteriolelor aferente, leziuni de scleroză glomerulară și atrofie tubulară (Figura 2). Pe lângă tratamentul nespecific al fenomenelor de IC (diuretice, venodilatatoare), s-a inițiat corticoterapie în doză de 0.5 mg/kg corp/zi și s-a întrerupt tratamentul anticoagulant. Evoluție favorabilă a funcției renale, cu scăderea produșilor de retenție azotată după o inițială creștere (creatininemie 11 mg/dl apoi, după 2 săptămâni 4.8mg/dl). Pacientul decedează subit la 3 săptămâni de la inițierea terapiei.

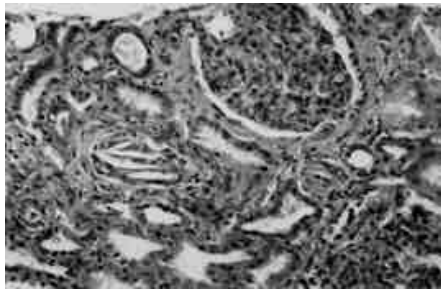


Figura 2. Cristale de colesterol în lumenul unei artere arcuate (HE, x40)

Cazul 3

Pacient de 72 ani cu HTA și boală ischemică coronariană se internează pentru dispnee. Cu 3 luni anterior internării o coronarografie evidențiază leziuni trivasculare severe și se practica bypass aorto-coronarian. La acel moment creatinina sanguină a fost normală. La trei săptămâni după procedură, apare cianoza dureroasă la nivelul halucelui drept și bolnavul observă scăderea diurezei. Examenul fizic evidențiază un pacient dispneic cu PA de 170/70mmHg, semne de congestie vasculară, cianoza halucelui drept și mici arii necrotice la nivelul degetelor 2 și 4 picior stâng, cu puls periferic palpabil

(Figura 3). Hemoglobina și hematocritul au fost de 11.7g/dl și 38.4%, leucocitele 8.190/mm³ cu 3.8% eozinofile și trombocitele 305.000/mm³. Ureea a fost de 109mg/dl și creatinina sanguină de 6.3mg/dl cu o diureză/24 ore de 1.200ml, fără proteinurie și 55 hematii/mm³. După o săptămână în care creatinina a avut inițial tendință la creștere (8.4mg/dl), a început să crească diureza și după încă două săptămâni fără tratament specific funcția renală se normalizează. Semnele cutanate s-au vindecat după încă o lună și timp de 6 luni pacientul nu a mai avut nici un episod embolic sau deteriorare a funcției renale.



Figura 3. Zone necrotice la nivelul degetului 2 și 4, expresia ischemiei periferice ateroembolice

Cazul 4

Pacient de 65 ani cu istoric de HTA, fumător și cu nefropatie aterosclerotică cu IRC în stadiul 3 (creatinină sanguină 1.7-2 mg/dl) diagnosticată de 1 an, suferă cu 3 luni anterior internării o endarterectomie carotidiană (stenoză 80% carotidă dreaptă). La momentul intervenției, creatinina sanguină era 2 mg/dl. Este anticoagulat și cu o lună anterior internării suferă o a doua intervenție chirurgicală pe carotida stângă (stenoză 75%). La momentul celei de a doua intervenții creatinina sanguină 2.5 mg/dl. Apariția grețurilor, vărsăturilor și a unei cianoze dureroase la nivelul degetelor 1-3 picior stâng determină internarea în clinică. La internare, PA 150/90 mmHg, cianoză dureroasă degete 1-3 picior stâng, livedo reticularis, pulsuri periferice palpabile. Examenul paraclinic au evidențiat Hb 8.5 g/dl, leucocitoză 12.300/mm³ cu eozinofilie 8%, VSH 120mm/h, PCR 56mg/l, ureea sanguină 280 mg/dl, creatinina 9mg/dl, diureza reziduală 600ml/24 ore cu proteinurie 3g/g creatinină, hematurie (67/mm³). Se inițiază dializă peritoneală continuă ambulatorie. Evoluție fără reluarea diurezei, dar cu vindecarea completă a leziunilor cutanate după 2 luni. În toate cele patru cazuri este vorba despre bolnavi cu vârste peste 65 ani și patologie aterosclerotică care domină tabloul clinic.

Afectarea renală a devenit manifestă prin reducerea severă a filtratului glomerular la bolnavi cu deficit funcțional renal preexistent, instalată în decurs de 7 până la 21 zile. Suferința renală a asociat constant manifestări cutanate. Invariabil, debutul ateroembolismului a fost precedat de intervenții invazive vasculare. Numai unul dintre bolnavi nu a fost tratat cu anticoagulante.

Diagnosticul a fost formulat plecând de la suspiciunea clinică, prin biopsie renală, biopsie cutanată sau tablou clinic caracteristic.

În două cazuri a fost nevoie de tratament substitutiv renal, iar în alte 2 cazuri recuperarea funcțională renală a fost bună. Doi bolnavi au decedat, decesul având cauză cardio-vasculară.

3. Trecere în revistă a datelor din literatură

Epidemiologie

Incidența reală a ateroembolismului nu este cunoscută. Embolia cu cristale de colesterol a fost considerată mult timp „Cenușăreasa” nefrologiei², diagnosticul fiind stabilit, de obicei, postmortem³. În prezent, înțelegerea factorilor favorizanți și a patogeniei a determinat creșterea numărului cazurilor diagnosticate *intra vitam*. Mayo și Swartz raportează o incidență de 4% (400 consultații), iar *Belenfant et al*, de 3% (2102 pacienți investigați). În ultimii 2 ani, incidența ateroembolismului a crescut, cu un caz raportat/lună (*Kealy și colab.*). Studiile necroptice efectuate pe cazuri neselecționate au evidențiat o frecvență de 0,31-2,4%. La o populație selecționată (vârstnici, postchirurgie de aortă abdominală) frecvența a fost de 12-77%. Din evaluarea pe baza diagnosticului prin biopsie renală rezultă o incidență de 1-5,5%. Ateroembolismul afectează, de regulă, vârstnicii (vârsta medie 66-70 ani) cu leziuni aterosclerotice difuze. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile, iar albi mai mult decât negrii. (Tabelul I).

Sursa bibliografică	Incidența (%)	Populația studiată
Necropsii		
Kealy	1	Serie neselecționată (n=2162)
Cross	2.4	Serie neselecționată (n=372)
Molenaar și Lamers	0.31	Serie neselecționată (n=89075)
Flory	12.3	Ateroscleroza aortică severă (n=57)
	1	Ateroscleroza aortică medie (n=147)
	0	Fără ateroscleroză aortică (n=63)
Thurlbeck și Castleman	77	Chirurgie aortică (n=22)
	31	Anevrism neoperat (n=42)
	15.8	Ateroscleroza severă (n=38)
	0	Aterosclerză minimă (n=44)
Gorre și Collins	17.6	Subiecți >60 ani (n=34)
Ramirez și colab.	27	Cateterizare cardiacă (n=71)
Studii bioptice renale		
Jones și Iannacone	1	Biopsii consecutive (n=755)
Lie	1	Biopsii consecutive (n=4580)
Preston și colab.	3.4	Subiecți >65 ani (n=334)
Stone și Fogo	5.5	Subiecți >65 ani (n=91)
Studii angiografice		
Drost și colab.	0.15	Cateterizare cardiacă (n=4578)
Colt și colab.	0.18	Cateterizare cardiacă (n=3733)
Johnson și colab.	0.06	Angioplastie coronariană (n=1579)
Frock și colab.	0.1	Angiografie (n=14998)

Tabelul I. Incidența ateroembolismului renal

Patogenie

Sursa cristalelor de colesterol este placa aterosclerotică ulcerată. Această ipoteză este întărită și de ideea că ateroscleroza și ateroembolismul au factori de risc comuni, cum sunt: vârstă înaintată, sexul masculin, diabetul zaharat, HTA și fumatul.

Eliberarea embolilor poate fi spontană (20%) sau determinată de unii factori precipitanți, îndeosebi traumele arteriale din cursul chirurgiei vasculare (15%) sau al procedurilor arteriografice (50%).

Au mai fost implicați ca factori precipitanți anticoagularea și tromboliza (15%).

La un număr mare de bolnavi pot fi evidențiate asocieri de factori precipitanți: anticoagulare, proceduri angiografice și chirurgie vasculară.

Procedurile chirurgicale care favorizează embolia cu

colesterol sunt: rezecția anevrismului aortei abdominale, endarterectomia carotidiană, chirurgia cardiacă și procedurile pe artera renală (angioplastia).

Angiografia coronariană este cea mai frecventă procedură radiologică implicată în apariția atero-embolismului. Folosirea căii de abord brahiale sau femurale se însoțește de riscuri asemănătoare (Tabelul II).

Ateroscleroza	Traumatizarea plăcii aterosclerotice
1. HTA	1. Proceduri angiografice
2. Fumatul	2. Intervenții chirurgicale vasculare
3. Hipercolesterolemia	Prevenirea vindecării plăcii erodate
4. DZ	1. Terapia anticoagulantă
5. Vârsta >55 ani	2. Terapia trombolitică
6. Rasa albă	

Tabelul II. Factori predispozanți pentru boala ateroembolică

Anatomopatologie

Emboliile de colesterol ajunși în circulație obstruează vasele cu diametrul de 150-200 μm și determină o reacție inflamatorie de tip granulomatos cu proliferare intimală și fibroză intravasculară. Consecința reacției vasculare la embol este ischemia și, rar, infarctul organului afectat.

Jones și Iannacone au sistematizat modificările în trei faze:

- Faza inițială constă dintr-un embol proaspăt de colesterol și injurie endotelială minimă cu răspuns histiocitar;
- Faza intermediară este caracterizată de reacția granulomatoasă și proliferarea intimală;
- Faza finală constă în proliferare intimală pronunțată și formare de țesut fibros.

Durata celor trei faze este de 12 zile.

Hammerschmidt și colab. au demonstrat activarea complementului de către embolul de colesterol *in vitro*. Scăderea nivelelor serice ale complementului la 2/3 din pacienții cu ateroembolism în lipsa altor cauze de hipocomplementemie au confirmat această observație și, împreună cu modificările histologice induse de emboliile de colesterol, sugerează natura inflamatorie a afectării vasculare în ateroembolism.

Anatomopatologic, ocluzia lumenului arterelor mici de către materialul aterosclerotic este caracteristică. Pentru că lipidele sunt dizolvate prin tehnica de fixare-colorare, cristalele de colesterol apar ca spații goale în formă de ac. Examinarea renală evidențiază prezența de cristale biconvexe în vasele arcuate, interlobare, arteriole aferente și glomeruli. În leziuni acute cristalele sunt încorporate într-o masă lipidică și sunt prezente PMN și eozinofile. În stadiul tardiv, apare reacția granulomatoasă, proliferare endotelială și țesut fibros care poate oblitera lumenul vascular. Secundar ocluziei arteriale apar zone de atrofie a parenchimului renal, cu glomeruli ischemici și tubi atrofici. Uneori, pot fi prezente zone de necroză tubulară. Au fost raportate rare cazuri de glomerulonefrită necrozantă cu proliferare extracapilară, ca și asocierea dintre ateroembolism și glomeruloscleroză focală și segmentară, cu patogenie neclară (vârstă, injurie ischemică cronică, hiperfiltrare glomerulară).

Examenul macroscopic renal reflectă modificările microscopice descrise. Rinichii sunt de obicei reduși în dimensiune și au o suprafață granulară. Rareori apar zone de

infarct renal.

Pe lângă rinichi, ateroemboli pot fi depistați în alte sedii anatomice: piele, mușchi, splină, tractul gastrointestinal, creier, prostată, vezică urinară, testicul, măduva osoasă.

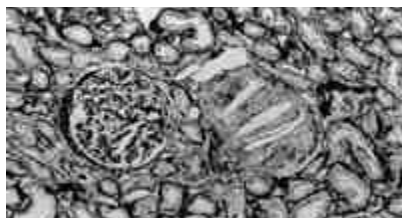


Figura 4. Cristale de colesterol în capilarul glomerular și în lumenul unei arteriole

Manifestări clinice

Ateroembolismul se înscrie în seria „marilor imitatori”, a entităților nosologice cu manifestări proteiforme. Poate fi asimptomatic, cu diagnostic pus prin biopsie sau se poate prezenta ca un sindrom clinic distinct care variază de la un „deget albastru” la afectare sistemică (**Tabelul III**). Mai mult, ateroembolismul apare la bolnavii cu factori de risc pentru ateroscleroză și în condițiile unei ateroscleroze clinic manifeste.

Generale	30-50%	Abdominale	18-48%
1. Mialgii		1. Anorexie	
2. Febră / subfebră		2. Greață-vărsături	
3. Scădere ponderală		3. Dureri abdominale nespecifice	
Renale	50%	4. Infarct intestinal și perforații	
1. Insuficiență renală acută		5. Pancreatită acută	
2. Hematurie		Sistem nervos	4-23%
3. Agravarea unei HTA		1. Amauroză	
4. Infarct renal		2. Cefalee	
Cutanate	35-90%	3. AVC	
1. Deget marmorat		4. Parapareză	
2. Livedo reticularis		5. Alterarea statusului mental / demență	
3. Deget albastru		6. Mononeuropatie	
4. Gangrene periferice		Oculare	
		1. Emboli retinieni	

Tabelul III. Manifestări clinice ale ateroembolismului

Afectarea renală poate fi asimptomatică, dar 50% din pacienți prezintă în cursul afectării manifestări clinice. Se poate produce acut, dar la majoritatea pacienților există un interval de săptămâni-luni de la evenimentul inițial la apariția manifestărilor renale. Gradul afectării renale variază de la moderat (reduceri ale filtratului glomerular de până la 50% din valorile bazale) la sever (necesitând instituirea dializei).

Clinic, au fost descrise trei tipuri evolutive de afectare renală:

- acută**, cu creșterea rapidă a creatininei serice în zilele care urmează evenimentului declanșant și implicarea simultană a altor organe. Este consecința unei embolizări masive;
- subacută**, cu creșterea abruptă a creatininei serice în câteva săptămâni de la evenimentul declanșant. Este tipul cel mai frecvent întâlnit și se datorează, probabil, reacției granulomatoase sau episoadelor repetitive de embolism;
- cronică**, cu creștere cronică și stabilă a creatiniei serice, atribuită, de obicei, altei cauze: nefroscleroza hipertensivă sau nefropatia aterosclerotică. Diagnosticul acestei forme nu poate fi formulat în lipsa biopsiei renale și chiar în această situație poate fi omis din cauza afectării focale sau a lipsei altor

manifestări de ateroembolism.

Ateroembolismul renal este frecvent însoțit de HTA greu de controlat, explicată prin activarea sistemului RAA de către ischemia renală.

Infarctul renal franc, cu durere și hematurie, este o manifestare neobișnuită a ateroembolismului renal.

Prognosticul afectării renale în ateroembolism este variabil: la unii bolnavi funcția renală se ameliorează, la alții se menține stabilă, iar alții rămân dependenți de dializă. Deși datele mai vechi din literatură sugerau că deteriorarea funcției renale este ireversibilă, recent, au fost publicate multe cazuri de recuperare spontană, explicate, probabil, prin rezoluția inflamației și a necrozei tubulare acute și prin hipertrofia nefronilor funcționali restanți.

Afectarea cutanată (35-90% din pacienți) este cea mai frecventă dintre manifestările extrarenale. Caracteristice sunt „degetul albastru” și livedo reticularis. Tipic, sindromul de deget albastru se caracterizează prin apariția bruscă a unei zone cianotice și dure roase la nivelul unui deget de la nivelul membrelor inferioare. Leziunea poate progresa spre ulcerarea și gangrenă, care necesită uneori amputarea degetului. Alte manifestări cutanate includ nodulii, purpura și peteșile.

Afectarea gastrointestinală apare în 18,6-48% din cazuri și are un prognostic prost. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt hemoragia digestivă și durerea abdominală. Mai rar, au fost descrise infarctele intestinale și perforații. Pancreatita este o manifestare clinică rară, deși pancreasul este un sediu frecvent de localizare a emboliilor. Rar, au fost descrise hepatite și colecistite necrozante.

Embolismul cerebral (4-23% din cazuri) se poate manifesta ca atacuri ischemice tranzitorii, infarctele cerebrale, stări confuzionale, demență vasculară. Retina este un sediu de embolizare frecvent (6-25%), accesibil examenului clinic (semnul Hollenhorst - prezența emboliilor de colesterol în arterele retiniene).

Au fost raportate *rare* cazuri de miozită, infarctele splenice, pulmonare (o altă cauză de sindrom reno-pulmonar), testicul, prostată, tiroidă.

Examene de laborator

Testele de laborator (**Tabelul IV**) sunt nespecifice la pacienții cu ateroembolism, deși asocierea le crește specificitatea.

Test	Frecvența raportării (%)
VSH crescut	100%
PRC crescut	95%
Leucocitoza	70%
Eozinofilie	60%
Scăderea C3, C4	25-30%
Creștere transaminaze, LDH sau amilazemie	50%
Proteinurie (uneori de rang nefrotic)	90%
Hematurie microscopică	80%
Eozinofilurie	?
Trombocitopenie	13%

Tabelul IV. Teste de laborator

Hemograma poate evidenția în faza precoce eozinofilie, de obicei tranzitorie.

Tot inițial și tranzitor sunt descrise valori scăzute ale fracțiilor C3 și C4 ale complementului seric.

Manifestările reno-urinare sunt nespecifice. Hematuria apare

în 33-40% din cazuri, cilindrii hematici sunt rar descriși (frecvent în varianta rară de proliferare extracapilară asociată ateroembolismului), iar proteinuria este non-nefrotică în 50-60% din cazuri. Rar, poate apare proteinurie de domeniu nefrotic. De asemenea, s-a descris ocazional eozinofilurie, corespunzând eozinofiliei sanguine.

Markerii de inflamație (VSH, fibrinogen, CRP) sunt crescuți, dar nespecifici.

Alte anomalii de laborator reflectă tipul de organ afectat (hiperamilazemie, transaminaze).

Diagnosticul pozitiv

Suspiciunea de ateroembolism renal apare la instalarea unei IRA și a manifestărilor cutanate, la un pacient cu ateroaterocleroză manifestă, în prezența unui eveniment precipitant. Existența altor complicații, ca sângerarea gastrointestinală sau afectarea neurologică, crește nivelul de suspiciune. Dintre datele de laborator utile în diagnostic sunt prezența eozinofiliei și a markerilor de inflamație acută în asociere cu ANCA negativ. Confirmarea histologică este considerată esențială în diagnosticul antemortem. Diagnosticul de afectare renală se face prin biopsie renală. În lipsa acesteia (grad avansat de afectare renală, rinichi mici, stare gravă a pacientului), biopsia cutanată este cea mai recomandată. Se pare că biopsia musculară are rezultate asemănătoare cu cea cutanată. În lipsa biopsiei renale, demonstrarea prezenței cristalelor de colesterol în vasele retiniene prin examen oftalmoscopic, ca și prezența triadei eveniment precipitant, insuficiență renală și manifestări cutanate pot fundamenta diagnosticul de ateroembolism (Tabelul V).

	Fine și colab. (1987)	Lye și colab. (1993)	Belefant și colab. (1999)	Scolari și colab. (2000)
Număr pacienți	221	129	67	52
Diagnostic clinic (%)	-	9	24	21
Diagnostic histologic (%)	100	91	76	79
Biopsie renală (%)	7	31	36	8
Biopsie cutanată (%)	8	17	22	52
Biopsie musculară (%)	8	21	-	-
Biopsie gastrointestinală (%)	2	-	18	8
Alte metode (%)	6	-	-	2
Autopsie (%)	69	22	-	6

Tabelul V Diagnosticul de ateroembolism în literatură

Diagnostic diferențial

Frecvent, este necesară diferențierea ateroembolismului de nefropatia la substanțe de contrast. Însă, aceasta debutează la scurt timp de la injectarea substanței, iar recuperarea funcției renale este frecventă și se înregistrează la 10-14 zile de la eveniment.

Necroza tubulo-interstițială acută ischemică favorizată de intervenția chirurgicală este o altă situație acută care impune diagnosticul diferențial, mai ales că se poate suprapune peste leziunea ateroembolică și poate explica unele recuperări ale funcției renale.

Prezența afectării sistemice în ateroembolism, a testelor de inflamație pozitive impune diagnosticul diferențial cu vasculita sistemică. Prezența unor teste imunologice specifice (ANCA) și biopsia organului afectat stabilesc diagnosticul. De asemenea, simptomatologia generală poate duce la investigarea pacientului pentru a exclude o patologie infecțioasă cronică sau neoplazică.

Febra, eozinofilia și eozinofiluria impun diagnosticul diferențial cu nefrita interstițială alergică, necesitând, de asemenea, confirmare anatomopatologică.

Endocardita bacteriană subacută cu manifestări neurologice, renale, cutanate trebuie considerată în diagnosticul diferențial, mai ales dacă este prezentă și hipocomplementemia.

Diagnosticul de certitudine se face prin examenul ecocardiografic și hemoculturi.

O altă cauză embolică - fibrilație atrială, mixom atrial stâng - trebuie, de asemenea, exclusă.

În cazurile cu evoluție mai lentă trebuie făcută diferența cu nefroangioscleroza hipertensivă sau cu stenoza aterosclerotică a arterei renale, iar în cele acute, cu hipertensiunea malignă.

Prevenția

Prevenția este importantă. Principala recomandare este restrângerea indicațiilor angiografice și chirurgicale la pacienții cu ateromatoză severă. Utilizarea unor metode de diagnostic noninvasive ca angio-RMN poate scădea riscul embolizărilor. Evaluarea vasculară preoperatorie ecografică pentru a evita clamparea sau canularea vasului într-o zonă cu ateromatoză importantă, cu risc mare de embolizare, a fost de asemenea încercată⁹. Folosirea unor dispozitive speciale de protecție în cursul intervențiilor de chirurgie vasculară (de exemplu, balon de ocluzie similar celui de angioplastie plasat distal de locul intervenției), ar putea reduce incidența emboliilor de colesterol¹⁰.

Tratamentul

Scopul tratamentului este oprirea progresiei ischemiei tisulare și prevenirea unui nou val de ateroembolism. În prezent nu există un tratament cu rezultate certe în această situație. În cazuri izolate, corticoizii administrați precoce, prin efectul antiinflamator^{11,12}, pentoxifilulinul ca vasodilatator și statinele prin stabilizarea plăcii de aterom și-au dovedit eficiența. Tratamentul medical este simptomatic, iar în caz de IR avansată se recomandă dializa, preferabil cea peritoneală, datorită lipsei anticoagularii¹². Hemodializa este preferată în caz de ischemie intestinală severă (fragilizarea intestinului) și malnutriție (favorizată de dializa peritoneală, prin pierderile de proteine în lichidul de dializă)⁵. Eliminarea sursei embolice este rar posibilă.

Prognostic

Prognosticul pacienților cu ateroembolism este rezervat. Mortalitatea la 1 an este de 64-87%.

Riscul de insuficiență renală dependentă de dializă este mare în caz de HTA de lungă durată și de afectare renală cronică preexistentă. Vârsta înaintată, diabetul zaharat și insuficiența renală necesitând dializă au fost factori de risc pentru mortalitatea pacienților în studiile recente^{15,16}. Prin măsuri suportive bune (dializă peritoneală, control presional), au fost obținute supraviețuiri de 69 și 61% la 1 an și 2 ani^{3,5}.

Concluzii

Îmbătrânirea populației, frecvența mare a morbidității cardiovasculare și, consecutiv, a intervențiilor curative mai mult sau mai puțin invazive adresate acestei morbidități, fac necesară considerarea diagnosticului de ateroembolism la un pacient ateromatos care prezintă factorii predispozanți enumerați anterior.

De asemenea, considerăm necesară urmărirea funcției renale a pacienților care au suferit o intervenție vasculară, atât în faza acută, în primele zile postintervenție, cât și ulterior, la două săptămâni interval în primele două luni, pentru a diagnostica și trata (antiinflamator - corticoterapie, în faza inflamatorie) ateroembolismul.

Bibliografie

1. Flory CM: Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21:549-565, 1945
2. Scoble JE, O'Donnell PJ: Renal atheroembolic disease: The Cinderella of nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 11:1516-1517, 1996
3. Zuccalà A, Zucchelli P: A renal disease frequently found postmortem, but rarely diagnosed in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1762-1767, 1997
4. Lye WC, Cheah JS, Sinniah R: Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 13:489-493, 1993
5. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33:840-850, 1999
6. Scoble JE: Is nihilism in the treatment of atheroembolic disease at an end? *Am J Kidney Dis* 33:975-976, 1999
7. Blankenship JC, Butler M, Garber A: Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. *Chest* 107:662-668, 1995
8. Cosio FG, Zager RA, Shama HM: Atheroembolic renal disease causes hypocomplementemia. *Lancet* 2:118-121, 1985 (rezumat)
9. Orr WP, Banning AP: Aortic atherosclerotic debris detected by transoesophageal echocardiography - a risk factor for cholesterol embolization. *Q J Med* 92:341-346, 1999
10. Henry M, Klonaris C, Henry I: Protected renal stenting with the PercuSurge GuardWire device: A pilot study. *J Endovasc Ther* 8:227-237, 2001
11. Boero R, Pignatore A, Rollino C: Do corticosteroids improve survival in acute renal failure due to cholesterol atheroembolism? *Nephrol Dial Transplant* 15:441, 2000
12. Stabellini N, Cerretani D, Russo G: Renal atheroembolic disease: evaluation of the efficacy of corticosteroid therapy. *G Ital Nefrologia* 19(1):18-21, 2002
13. Scolari F, Tardanico R, Zani R: Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 36(6):1089-1109, 2000
14. Gillerot G, Sempoux C, Pirson Y: Which type of dialysis in patients with cholesterol crystal embolism? *Nephrol Dial Transplant* 17:156-158, 2002
15. Modi KS, Rao VK: Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:1781-1787, 2001
16. Scolari F, Ravani P, Pola A: Predictors of Renal and Patient Outcomes in Atheroembolic Renal Disease: A Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 14: 1584-1590, 2003



Evaluation of Dental Anxiety and Fear of Dental Pain among Romanian healthcare students

Alexandrina L. Dumitrescu

Department of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania

Abstract

Objective: The aims of the present study were: (a) to evaluate students' dental anxiety and fear of dental pain; (b) to investigate gender differences among students with regard to dental anxiety and fear of dental pain. **Participants & Methods:** The Romanian translated versions of the Modified Corah Dental Anxiety Scale (MDAS) and of the Fear of Dental Pain (FDP) questionnaires were administered to 186 Romanian dental students. **Results:** High internal consistency ($\alpha = 0.79$ and 0.91) for the two questionnaires was obtained. The mean score from the MDAS was 10.10 ± 3.41 , while the FDP score had a mean of 54.29 ± 13.36 . There was a statistical significant difference in the mean MDAS and FDP score between groups according to school and level of education ($P < 0.01$); medical students scored higher than they dental peers. Significant differences were noted between males' and females' scores with regard to the total score as well as to most MDAS and FDP items ($P < 0.05$). Comparison of the scales showed that there were high correlations (Pearson) between the MDAS and the FDP ($r = 0.60$, $P < 0.0001$). **Conclusions:** There were considerable differences in dental anxiety and fear of dental pain between different levels of dental and medical education and between genders.

Key words: behavioral dentistry, dental anxiety, dental students, medical students, education.

INTRODUCTION

Numerous studies have suggested that problematic levels of dental anxiety affect between 5% and 20% of the adult population and that one of the main causes of dental anxiety is conditioning through painful or other traumatic experiences. Fear of pain associated with dental treatment has been identified as a major component of dental anxiety and the expectation of pain as a major barrier in seeking of dental care (Maggiaras and Locker, 2002).

Given the complex interaction between fear and pain, it is not surprising to find that several instruments for measuring pain-related pain fear or anxiety in adults exist, for instance Corah's Dental Anxiety Scale, Kleinknecht's Dental Fear Survey, Dental Anxiety Question, Dental Anxiety Inventory, the McGill Pain Questionnaire, Pain Anxiety Symptoms Scale etc (van Wijk and Hoogstraten, 2003; Newton and Buck, 2000). Longer questionnaires such as Kleinknecht's Dental Fear Survey (DFS) have a wide range of scores and are more sensitive and widely applicable to various populations. Therefore, they are widely used for anxiety research in adults. On the contrary, scales such as the Corah's Dental Anxiety Scale (CDAS) and the MDAS (Modified Dental Anxiety Scale) are specific for dental practice and assist in planning treatment options (Tunc et al., 2005). Corah's DAS is frequently used, but has been criticized as exhibiting a range of total scores that is too narrow to be used effectively in clinical studies; by increasing the number of possible responses from four to five and by introducing an additional item, the modified DAS helps to rectify this problem (Newton and Buck, 2000). An advantage of the MDAS is that because its brevity, it is a cost-effective instrument for population-based research (Humphris et al., 2000;

Haugejorden and Klock, 2000; Cohen et al., 2000; Aitken et al., 2002; Dailey et al., 2002; Ilguy et al., 2005; Newton and Edwards, 2005; Tunc et al., 2005; Buchanan, 2005; Baker et al., 2006). The internal consistency and test-retest reliability of the scale are high (Humphris et al., 2000; Newton and Edwards, 2005; Tunc et al., 2005; Buchanan, 2005).

The Fear of Dental Pain questionnaire (FDP) was recently developed by van Wijk and Hoogstraten (2003) in aim to be an instrument for measuring fear of dental pain. The proposed FDP version showed a highly internal consistency (0.93) in all samples used, a satisfactory test-retest reliability (0.75 after 5 wk) as were item-inter correlations.

The aim of the present study was to examine the relationship between dental anxiety and fear of dental pain as well as the moderating effects of gender between different levels of education of Romanian undergraduate healthcare dental and medical students.

MATERIAL AND METHOD

The study population included 186 freshmen and graduating dental and medical students at the University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" who were invited to this survey at the beginning of the academic year. Once the students agreed to participate, they were all given the same brief explanation of the purpose of the study and were told that the investigation concerned the examination of dental anxiety and fear of dental

pain and that these constructs were measured through the completion of questionnaire. Subsequently, the participants were asked to read an informed consent form stating their understanding of the investigation and their willingness to participate. The questionnaires were completed by students in class, anonymously, during normal faculty classes. A total score was calculated based on the response on each statement. All students selected for the survey answered the questionnaire. The mean age (S.D.) of dental students was 21.86 (3.30) years old. The percentage of female students was high in the sample (74.85%).

Measures

Two inventories were used. Dental anxiety was measured using the Modified Corah Dental Anxiety Scale (MDAS). The MDAS contains 5 multiple choice items dealing with the patient's subjective reactions to the dental situations: (a) anticipating visit to dental clinic; (b) waiting in the dentist's waiting room; (c) waiting in the dental chair for the drill; (d) waiting in the dental chair for scaling; (e) waiting in the dental chair for a local anaesthetic injection (Humphris et al., 1995, 2000). Each question has five scores ranging from "not anxious", to "extremely anxious", in an ascending order from 1 to 5. Each question thus carries a possible maximum score of 25 for the entire scale. Cut off is 19 or above which indicates a highly dentally anxious person, possibly dentally phobic.

The Fear of Dental Pain (FDP) assessing is a 18-item self-

CONTRIBUȚII
ORIGINALE

reported questionnaire assessing and individual's fear of a variety of dental stimuli that may produce pain. Answers are scored from (amount of fear): 1, not at all; 2, a little; 3, a fair amount; 4, very much; and 5, extreme (van Wijk and Hoogstraten, 2003). Each question thus carries a possible maximum score of 90 for the entire scale. In this study, a Romanian translation of MDAS and FDP was used. In order to establish full congruity between the Romanian and English versions, the Romanian version was back-translated into English and tested for inconsistencies.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to characterize the sample population. *t*-tests and analysis of variance were conducted in order to test for differences in mean MDAS and FDP scores. Pearson's correlation coefficients were calculated to test some specific hypothesis. Alpha level was set to conventional 0.05. Data were analysed using SPSS 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA).

RESULTS

There were 44 male and 144 female students who completed the questionnaires in all the years. The mean age of students was 21.86 ± 3.30 years.

	Female	Male	Unknown	Total	Mean age \pm SD
Dental Year 1	35	15	2	52	19.46 \pm 1.79
Dental Year 6	29	17	1	47	24.52 \pm 1.97
Medical Year 1	38	8	3	49	19.12 \pm 1.26
Medical Year 6	29	4	4	38	25.54 \pm 1.69
Total	131	44	10	186	21.86 \pm 3.30

Table 1 Distribution of responders and mean age by grade and gender

Table 1 presents distribution of responders and mean age by grade and gender.

Scales should have adequate reliability and validity. These terms refer to the stability of the scale, and whether the scale measures what it is supposed to. Reliability may be measured in two ways: examining the internal consistency of the scale, and examining the test-retest stability of the scale over time. Validity may be measured in several ways, the most important of which are criterion validity and construct validity. Criterion validity may be established when the scale found to be highly correlated with a criterion of interest. Construct validity assesses the degree to which a scale measures the underlying construct one is interested in. This is typically done by finding correlations between the scale and other similar scales, resulting in convergent validity (Coolidge *et al.*, 2005). The first step was to determine the internal reliabilities of the MDAS and FDP. Cronbach's alpha coefficients were calculated for the sample as a whole ($n = 186$, $\alpha = 0.79$) and for each of the sub-samples: first year dental students ($n = 52$, $\alpha = 0.76$), first year medical students ($n = 47$, $\alpha = 0.78$), sixth year dental students ($n = 49$, $\alpha = 0.76$), sixth year medical students ($n = 38$, $\alpha = 0.82$). These values indicated that the MDAS was as internally consistent measure across all test samples. Similar results were obtained for FDP: whole sample ($n = 186$, $\alpha = 0.91$), first year dental students ($n = 52$, $\alpha = 0.87$), first year medical students ($n = 47$, $\alpha = 0.90$), sixth year dental students ($n = 49$, $\alpha = 0.90$), sixth year medical students ($n = 38$, $\alpha = 0.90$). Comparison of the scales showed that there were high

correlations (Pearson) between the MDAS and the FDP ($r = 0.60$, $n = 186$, $P < 0.0001$).

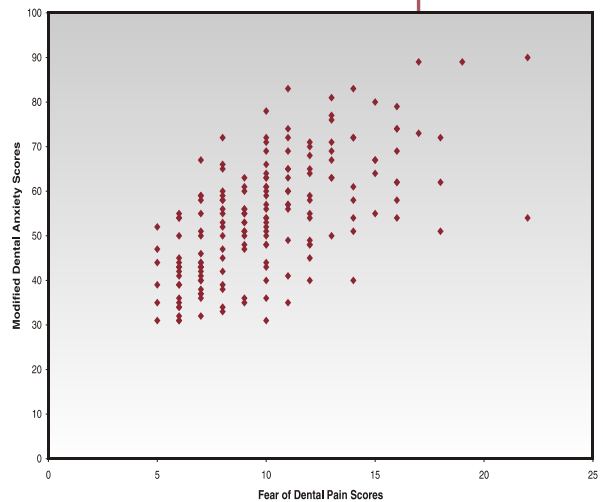


Figure 1 presents a graphical interpretation of the results in the form of a scatter-plot design.

Out of a possible score of 25, the mean score from the modified dental anxiety scale was 10.10, with a standard deviation of 3.41. Examination of the individual items revealed significant differences, with students reporting greater anxiety of waiting in the dental chair for the drill (item 3, 2.52 ± 1.08) or waiting in the dental chair for injection (item 5, 2.60 ± 1.05).

Item description	Dental Year 1	Medical Year 1	Dental Year 6	Medical Year 6	P-value
Anticipating visit to dental clinic	1.51 \pm 0.69	1.73 \pm 0.72	1.53 \pm 0.74	1.59 \pm 0.83	NS
Waiting in the dentist waiting room	1.80 \pm 0.90	2.20 \pm 0.99	1.65 \pm 0.86	1.00 \pm 0.81	*
Waiting in the dental chair for the drill	2.46 \pm 1.01	2.81 \pm 1.23	2.25 \pm 1.11	2.56 \pm 0.86	NS
Waiting in the dental chair for scaling the teeth	1.57 \pm 0.69	1.61 \pm 0.95	1.31 \pm 0.62	1.59 \pm 0.76	NS
Waiting in the dental chair for injection	2.40 \pm 1.05	3.00 \pm 1.13	2.34 \pm 0.98	2.70 \pm 0.87	**

ANOVA (NS: Not signifi cant, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$, †: $P < 0.0001$).

Table 2 Means and SD of MDAS scores in the surveyed students

Table 2 shows the mean and SD of MDAS among the students groups.

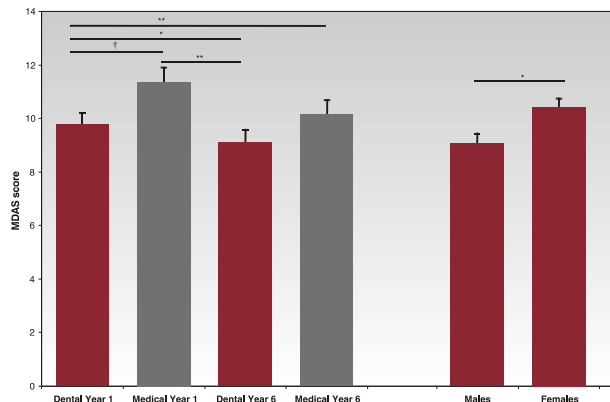


Figure 2 illustrates the mean MDAS scores classified by school and level of education. There was a statistical significant difference in the mean MDAS score between groups (ANOVA, $P < 0.0001$).

In the present study medical students scored higher than their dental peers ($P < 0.0001$). It was also observed a reduction in levels of dental anxiety of students during their dental studies ($P < 0.05$) in contrast with the medical group ($P > 0.05$).

The FDP score had a mean of 54.29 out of a possible score of 90, with a standard deviation of 13.36.

females' scores with regard to the total score as well as to most MDAS and FDP items ($P < 0.05$).

DISCUSSION

Dental anxiety may be a barrier in seeking dental treatment. Anxious patients tend to delay or avoid dental treatment and once they are present for treatment, they may pose a significant management problem. Avoidance of treatment by anxious patients appears to be strongly associated with extreme deterioration of oral and dental health.

No	Item description	Dental Year 1	Medical Year 1	Dental Year 6	Medical Year 6	P-value
1.	Receiving an anesthetic in the mouth	2.42±1.03	2.97±1.06	2.55±1.01	2.73±0.96	*
2.	Having some gum burned away	3.01±1.16	3.42±1.02	2.93±1.07	3.45±1.01	*
3.	The dentist's hook that gets stuck behind a filling	3.31±1.02	3.48±1.02	1.95±0.93	3.47±1.23	†
4.	Having a lump cut open in the mouth	2.92±0.90	3.55±1.13	3.04±1.06	3.50±1.25	**
5.	The filling of a molar	2.61±0.98	3.30±1.06	1.61±0.92	2.83±1.21	†
6.	Receiving a root canal treatment	2.71±1.01	3.48±1.08	2.10±1.30	3.18±1.19	†
7.	Having a tooth pulled	2.86±1.22	3.71±1.29	3.36±1.15	3.48±1.19	**
8.	A cold sensation in the mouth close to a cavity	2.01±1.07	2.21±0.85	2.91±1.20	2.51±0.96	***
9.	An incision in the gums	2.53±0.77	3.38±1.03	3.00±1.08	3.35±1.11	†
10.	An old filling that's being removed	2.47±0.85	3.12±1.05	2.00±1.14	3.08±1.25	†
11.	Being drilled in the jawbone	3.19±1.12	4.00±0.91	4.04±1.02	4.30±0.66	†
12.	Being drilled in a tooth	2.84±1.05	3.67±1.00	2.61±1.29	3.81±0.93	†
13.	A cavity that's being explored with the dentist's hook	2.42±1.11	3.28±1.21	1.72±0.99	3.28±1.04	†
14.	Receiving an injection in the roof of the mouth	2.76±1.13	3.24±1.25	3.21±1.10	2.97±0.95	NS
15.	Bracelets that are being tightened	2.00±1.17	2.97±1.19	1.80±1.01	2.21±1.20	†
16.	Having a wisdom tooth extracted	3.11±1.21	4.08±0.98	3.53±1.06	3.94±1.05	†
17.	A severe toothache	3.57±1.14	4.08±1.03	3.40±1.05	4.13±0.85	**
18.	A cavity that's being excavated with a rude drill	2.59±1.07	3.55±1.08	2.21±1.26	3.54±1.04	†

ANOVA (NS: Not significant, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$, †: $P < 0.0001$).

Table 3 Means and SD of FDP scores in the surveyed students

Table 3 reveals the detailed FDP statements and mean scores of the students groups, by school and level of education. Of the several stimuli that were assessed in both medical and dental students, the highest fear of dental pain rating were given to being drill in the jawbone and to a severe toothache (items 11, 17), as being the most common fear producing part of the dental work. The next most fear of dental pain-producing stimuli involved "having a wisdom tooth extracted" (item 4) and "being drilled in a tooth (item 12).

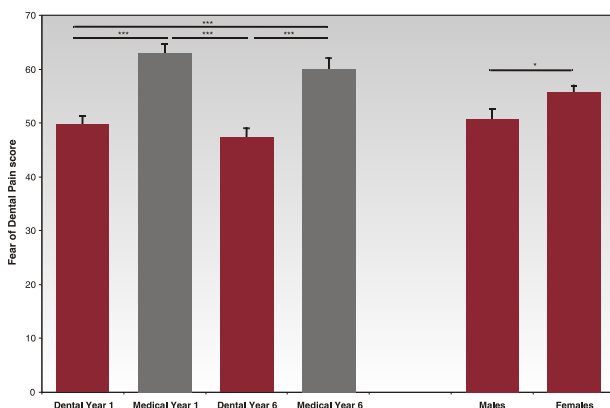


Figure 3 shows the mean FDP scores classified by school and level of education. There was a statistical significant difference in the mean FDP score between groups (ANOVA, $P < 0.01$). As shown in **Table 4**, females scored higher than males. Significant differences were noted between males' and

Such patients may take even longer to treat and are often less satisfied with the care they receive. In its severe form, the emotional state may impinge on the dentist-patient relationship leading to delayed or infrequent care and, sometimes, to misdiagnosis. Furthermore, dental anxiety may lead to psychosocial problems and reduce patient's quality of life (Quteish Taani, 2002). It has been suggested that part of the dental anxiety may originate from traumatic experience with dental treatment, dentists' bad attitude, personality traits or lack of exposure to any dental treatment at all (Peretz and Mann, 2000). As dental students are continuously exposed to all types of dental procedures (many of which they exercise on themselves), students may change their feelings, perceptions and attitudes towards professional issues during their studies. This will explain why dental students' dental anxiety and fear of dental pain will decrease in the course of years of dental studies, and that students who experienced dental treatment will be less dentally anxious than medical students who did not (Peretz and Mann, 2000).

Modified Dental Anxiety Scores	Gender	N	Mean	Standard Deviation	Standard Error Mean
	Male	44	9.06	2.55	0.38
	Female	131	10.43	3.64	0.31
Fear of Dental Pain Scores	Male	44	50.76	11.98	1.82
	Female	131	55.73	13.38	1.21

Table 4. Descriptive statistics of gender in dental anxiety and fear of dental pain

Several researchers have demonstrated differences between genders in reporting dental fear and anxiety participants

(Skaret et al., 1998; Gadbury-Amyot and Williams, 2000; Peretz and Mann, 2000; Quteish Taani, 2002; van Wijk and Hoogstraten, 2003; Schuller et al., 2003; Bergdahl and Bergdahl, 2003; Tunc et al., 2005). Similar results were found in the current study examining students fear and anxiety related to dental treatment. Females reported significantly higher levels of dental anxiety and fear of dental pain than males ($P < 0.05$).

Beyond the analysis of total anxiety and fear scores, the current study examined education differences in relation to the two questionnaires subscales. Significant differences between groups were related to MDAS items 2 and 5 (Waiting in the dentist waiting room and Waiting in the dental chair for injection) and in almost all items of the FDP questionnaire. The purpose of this study was to explore the relationship between dental anxiety and fear of dental pain as well as the moderating effects of gender between different levels of education of Romanian undergraduate healthcare students. No previous inquiry has examined the modification of the above-mentioned issues during the years of university study in Romania.

Some limitations can be identified in this study. First of all, any change in MDAS and FDP scores cannot unequivocally be attributed to the curriculum, since these data were cross-sectional. They must be validated by longitudinal studies. Secondly, the school environments in this study may not be representative of other schools in Romania due to factors such as educational setting, training program, and geographic origin. Therefore, a similar national study would need to be conducted to verify these findings.

REFERENCES

1. Aitken, J.C., Wilson, S., Coury, D., Moursi, A.M. (2002). The effect of music distraction on pain, anxiety and behavior in pediatric dental patients. *Pediatric Dentistry* **24**, 114-8.
2. Baker, R.A., Farrer S., Perkins, V.J., Sanders, H. (2006). Emergency dental clinic patients in South Devon, their anxiety levels, expressed demand for treatment under sedation and suitability for management under sedation. *Primary Dental Care* **13**, 11-8.
3. Bergdahl, M., Bergdahl, J. (2003). Temperament and character personality. dimensions in patients with dental anxiety. *European Journal of Oral Sciences* **111**, 93-8.
4. Buchanan, H. (2005). Development of a computerised dental anxiety scale for children: validation and reliability. *British Dental Journal* **199**, 359-62.
5. Cohen, S.M., Fiske, J., Newton, J.T. (2000). The impact of dental anxiety on daily living. *British Dental Journal* **189**, 385-90.
6. Coolidge, T., Heima, M., Coldwell, S.E., Weinstein, P., Milgrom, P. (2005) Psychometric properties of the Revised Dental Beliefs Survey. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **33**, 289-97.
7. Dailey, Y.M., Humphris, G.M., Lennon, M.A. (2002). Reducing patients' state anxiety in general dental practice: a randomized controlled trial. *Journal of Dental Research* **81**, 319-22.
8. Gadbury-Amyot, C.C., Williams, K.B. (2000). Dental hygiene fear: gender and age differences. *Journal of Contemporary Dental Practice* **15**, 42-59.
9. Haugejorden, O., Klock, K.S. (2000). Avoidance of dental visits: the predictive validity of three dental anxiety scales. *Acta Odontologica Scandinavica* **58**, 255-9.
10. Humphris, G.M., Freeman, R., Campbell, J., Tuutti, H., D'Souza, V. (2000). Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale. *International Dental Journal* **50**, 367-70.
11. Humphris, G.M., Morrison, T. and Lindsay, S.J.E. (1995). The Modified Dental Anxiety Scale: Validation and United Kingdom Norms. *Community Dental Health* **12**, 143-150.
12. Maggias, J., Locker, D. (2002) Psychological factors and perceptions of pain associated with dental treatment. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **30**, 151-9.
13. Newton, J.T., Buck, D.J. (2000). Anxiety and pain measures in dentistry: a guide to their quality and application. *Journal of American Dental Association* **131**, 1449-57.
14. Newton, J.T., Edwards, J.C. (2005). Psychometric properties of the

modified dental anxiety scale: an independent replication. *Community Dental Health* **22**, 40-2.

15. Peretz, B., Mann, J. (2000). Dental anxiety among Israeli dental students: a 4-year longitudinal study. *European Journal of Dental Education* **4**, 133-137.

16. Quteish Taani, D.S. (2002). Dental anxiety and regularity of dental attendance in younger adults. *Journal of Oral Rehabilitation* **29**, 604-8.

17. Schuller, A.A., Willumsen, T., Holst, D. (2003). Are there differences in oral health and oral health behavior between individuals with high and low dental fear? *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **31**, 116-21.

18. Skaret, E., Raadal, M., Berg, E., Kvale, G. (1998). Dental anxiety among 18-yr-olds in Norway. Prevalence and related factors. *European Journal of Oral Sciences* **106**, 835-43.

19. Tunc, E.P., Firat, D., Onur, O.D., Sar, V. (2005). Reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale (MDAS) in a Turkish population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **33**, 357-62.

van Wijk, A.J., Hoogstraten, J. (2003). The Fear of Dental Pain questionnaire: construction and validity. *European Journal of Oral Sciences* **111**, 12-8.

Stratificarea riscului de stroke în fibrilația atrială nonvalvulară și tratamentul antitrombotic

Dr. Ileana Raluca Nistor, Prof. Dr. Leonida Gherasim

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă tahiaritmie întâlnită în practica medicală. Prevalența este puternic dependentă de vârstă: este neobișnuită sub 50 ani, dar este de peste 5% la persoanele peste 65 de ani și de aproape 10% la cele peste 80 de ani. Îmbătrânirea populației și, concomitent, creșterea incidenței bolilor cardiovasculare, plasează FA împreună cu insuficiența cardiacă și diabetul zaharat, ca problemele cele mai importante de patologie cardiovasculară în secolul XXI¹ FA este un predictor independent de mortalitate, dar și de morbiditate; ea este un factor major pentru stroke, tromboembolism sistemic, insuficiență cardiacă și scăderea calității vieții. Consecințele FA sunt relativ similare în FA nonvalvulară - de departe cea mai frecventă - și în FA persistentă, paroxistică sau permanentă. Mai mult, peste 30% din episoadele de FA intermitente sunt asimptomatice, au probabilitatea de a se transforma în FA permanente și de a dezvolta complicații, inclusiv stroke.²

FA nonvalvulară sau valvulară reprezintă principala cauză de stroke sau de embolism sistemic; ea crește riscul de stroke de 4-5 ori pentru orice grupă de vârstă. Din totalul stroke-urilor ischemice, aproximativ 20-25% sunt cardioembolice și aproximativ 60% din acestea sunt produse de FA (15% din totalul stroke-ului sunt produse de FA). Rata anuală a stroke-ului în FA nonvalvulară, fără tratament anticoagulant, este de 4,5% pentru primul eveniment, dar de 12,0% per an pentru evenimentele recurente³. La riscul embolic trebuie adăugată o rată anuală de embolism sistemic de aproximativ 0,3-0,8%, care mărește substanțial riscul FA fără tratament antitrombotic.

Stroke-ul produs de FA este mai sever decât alte forme de stroke ischemic; el are o mortalitate mai mare (de aproape 30%), o evoluție adesea complicată și produce invaliditate severă⁴.

Evenimentele ischemice cerebrale care se produc la persoanele cu FA nu sunt în toate cazurile cardioembolice. Deși diferențierea stroke-ului cardioembolic de alte tipuri de stroke la persoanele cu FA este adesea dificilă, diferențierea este posibilă dacă se găsește sursa sigură de embolism, cel mai frecvent tromboza în urechiușa stângă. Studiile urmărind relația dintre FA și stroke-ul cardioembolic, în special European Community Stroke Project, au arătat că numai 2/3 din stroke-urile asociate FA sunt cardioembolice, restul de 1/3 împărțindu-se între stroke-ul aterotrombotic, boala de vase mici și cel neclasificabil⁵. De semnalat, în studiul citat, că anticoagularea înainte de producerea stroke-ului se realizase la numai 8,4% dintre pacienții cu FA. Subutilizarea tratamentului anticoagulant în prevenția primară a stroke-ului asociat FA, este menționată de toate studiile, cu cifre incredibil de mici: Germania 4,5%, Anglia 10,1%, Franța 18%¹.

Tratamentul de prevenție primară și secundară a stroke-

ului și a cardioembolismului în FA este în prezent bine codificat și se regăsește în cele mai importante ghiduri: ACCP VII (2004) și AHA/ESC (2001)^{3,6}. El se bazează pe două tipuri de antitrombotice cu eficacitate diferită: anticoagulante orale (ACO) - practic antivitamină K - (AVK)^{3,6} și pe medicație antiplachetară, practic aspirină (ASA). Anticoagularea orală versus absența tratamentului antitrombotic, realizează o reducere a riscului de 68%, spre deosebire de ASA care scade riscul relativ cu 21%. Anticoagularea orală este superioară aspirinei în prevenția stroke-ului, realizând față de aspirină, o reducere a riscului relativ cu 52%.⁷

Stabilirea unei strategii de tratament antitrombotic în FA, vizând, în special, prevenirea stroke-ului se bazează pe stratificarea riscului de stroke. Aceasta influențează tipul de tratament antitrombotic, eficiența, limitele și riscurile acestuia. Necesitatea stabilirii unor grade de risc pentru stroke în FA a rezultat din multiplele studii clinice, randomizate, controlate și efectuate, majoritatea, înainte de 1995. Criteriile sau factorii necesari pentru încadrarea într-un grad de risc au fost elementele clinice prezente sau antecedente la pacienții analizați. În ultimii ani, se încearcă adunarea de noi informații ecocardiografice prin explorarea transtoracică (TTE) sau transesofagiană (TEE) care, adăugate elementelor clinice, pot ajuta la definirea

ACTUALITĂȚI
DIAGNOSTICE
ȘI TERAPEUTICE

mai exactă a nivelului de risc. În plus, au apărut scheme noi de stratificare a riscului, bazate pe datele studiilor clinice mai vechi, dar și a studiilor recente.

În practică, stratificarea riscului de stroke sau cardioembolism în FA precizează și tipul tratamentului antitrombotic: anticoagulante orale sau aspirină.

În lumina datelor disponibile se prezintă în actualul referat, relativ sintetic, schemele actuale folosite în practică pentru stratificarea riscului de stroke/embolism sistemic și orientările de tratament antitrombotic, în corelație cu nivelele de risc.

Stratificarea riscului de stroke / embolism sistemic

Există câteva scheme de stratificare a riscului pentru stroke / embolism sistemic în FA; toate au rezultat din analiza mai multor studii epidemiologice riguroase, în care s-au folosit pentru prevenția primară aspirină sau anticoagulante orale (ACO-warfarină)

AFI (Atrial Fibrillation Investigators) a fost prima schemă propusă: ea a rezultat din analiza multivariată a datelor din 5 studii clinice randomizate, reunind 1593 pacienți cu FA.^{7,8} Pacienții cu istoric de stroke sau AIT, hipertensiune arterială sau diabet zaharat au fost clasați a avea *risc înalt (mare)*; pacienții peste 65 ani, dar fără factorii de risc anterior semnalati au fost clasați ca risc moderat, iar cei

fără risc înalt sau moderat, ca *risc scăzut*. Riscul de stroke anual la 100 pacienți cu FA a fost de 5,4%, 2,2% și de aproximativ 1% pentru risc înalt, moderat, respectiv scăzut.

Investigatorii SPAF (I-III) au dezvoltat o clasificare a riscului, introducând noi variabile clinice, ca vârsta peste 75 de ani (femei), insuficiența cardiacă congestivă sau dovezi ecocardiografice ale acesteia.⁹ Au fost stabilite tot 3 nivele sau grade de risc:

- *risc înalt*: ischemie cerebrală în istoric; combinația de vârstă peste 75 ani plus sexul feminin; disfuncție ventriculară stângă (insuficiență cardiacă clinică recentă sau fracția de scurtare \geq 25%) și HTA sistolică \geq 160 mm Hg. Rata anuală de stroke 5,7%;
- *risc moderat*: HTA (\geq 160 mm Hg) și vârsta sub 75 ani. Rata anuală de stroke 3,3%;
- *risc scăzut*: FA fără nici un factor de risc anterior. Rata anuală de stroke 1,5%.

În **tabelul I** sunt sintetizate datele de stratificare a riscului de stroke, după schemele AFI și SPAF.

Tabelul I. Clasificarea riscului de stroke după AFI și SPAF (date comparative)

AFI	Factorii de risc	Rata anuală de stroke(%)
Risc scăzut	Fără FR	Aprox. 1%
Risc moderat	> 65 ani	2,2 (1,1-3,5)
Risc înalt	Ischemie cerebrală (anterioară), HTA, > 65 ani	5,4 (4,2-6,5)
SPAF (I-III)		
Risc scăzut	Fără FR	1,5 (0,5-2,8)
Risc moderat	HTA, \geq 75 ani	3,3 (1,7-5,2)
Risc înalt	Ischemie cerebrală (anterioară), femei > 75 ani, HTA \geq 160 mm Hg, IC recentă	5,7 (4,4-7,0)

(după O'Donnell et al, 2005)

O nouă definiție a categoriilor de risc pentru stroke a fost făcută la Conferințele de Consens privind Tratatamentul Antitrombotic (1998, 2002, 2004) de către American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference; ultima conferință ACCP VII (2004) este luată de referință în terapia antitrombotică în FA.³

Categoriile de risc în ACCP sunt:

- *risc înalt*: ischemie cerebrală (în antecedente) sau embolism sistemic, HTA, insuficiență cardiacă congestivă (clinică sau disfuncție sistolică ecocardiografică), vârsta peste 75 de ani sau 2 sau mai mulți factori de risc;
- *risc moderat*: vârstă între 65-75 ani, diabet zaharat sau boală cardiacă ischemică
- *risc scăzut*: nici un factor de risc

Există diferențe în clasificarea riscului de stroke în FA nonvasculară în cele 3 scheme anterioare (AFI, SPAF și ACCP); acestea iau în considerare factori de risc clinici diferiți. Astfel DZ nu se regăsește în SPAF, insuficiența cardiacă în AFI, iar boala coronară se regăsește numai în ACCP. În analiza AFI, pacienții cu boală coronară, au avut un risc anual de stroke de 8,2%, dar numai pentru cei cu istoric de infarct miocardic. Totuși, în schemele AFI și SPAF, istoricul de boală coronară (angina sau infarct) nu a fost un factor de risc independent pentru stroke, explicabil, probabil, prin faptul că la pacienții coronarieni

coexistă mulții factori de risc vasculari (HTA, DZ) sau disfuncția ventriculară stângă. Datorită rezultatelor diferite din studiile clinice controlate, boala coronară nu este reținută în stratificarea actuală a riscului de stroke.

O diferență majoră între APF și SPAF se referă la impactul vârstei ca factor de risc pentru stroke. În schema de stratificare AFI, toți pacienții cu FA și vârstă \geq 65 ani sunt considerați a avea risc moderat sau înalt, în raport și cu alți factori de risc coexistenți. În contrast, schema SPAF consideră femeile cu FA \geq 75 ani și bărbații de orice vârstă și fără alți factori de risc, ca o grupă cu risc mic de stroke. O astfel de abordare aproape elimină tratamentul de prevenție al strockului în FA nonvalvulară pentru vârsta 65-75 ani, la persoanele fără factori de risc. În recomandările ACCP VI și VII pentru tratamentul antitrombotic în FA, grupa de vârstă între 65 și 75 ani (ambele sexe), este considerată cu risc moderat de stroke, chiar în absența altor factori de risc.³

Eliminând aceste diferențe, stratificarea de risc AFI și SPAF, bazată pe date clinice consistente, furnizează rezultate concordante. Stroke-ul sau AIT în istoric, vârsta avansată, hipertensiunea arterială și diabetul sunt factori de risc comuni independenți, unanim acceptați pentru stroke în FA.^{7,9}

În 2001 a fost elaborată o nouă schemă de clasificare a riscului de stroke, folosind datele din AFI și SPAF I-III. Acronimul CHADS2, sub care este cunoscută noua schemă de clasificare, rezultă din factorii de risc clinici de stroke reținuți ca importanți și independenți: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke.¹⁰ În CHADS2 se folosește un sistem de puncte ca indice de risc, în care stroke-ul și AIT au 2 puncte, iar ceilalți factori (insuficiența cardiacă, HTA, vârsta avansată și diabetul) câte 1 punct (**Tabelul II și III**). Scorul CHADS2 a fost testat pe 1733 pacienți cu FA nonvalvulară, spitalizați. Riscul de stroke (95% CI) per 100 pacienți/an fără terapie antitrombotică crește cu aproximativ 1,5 pentru fiecare creștere cu 1 punct a scorului CHADS2. De semnalat, că scorul CHADS2 de 6 puncte s-a găsit foarte rar în studiul inițial, iar cel cu 0 puncte, la mai puțin de 7% din pacienții cu FA.

Tabelul II. Riscul de stroke după scorul CHADS2

Scorul CHADS2	Rata de stroke (100/an) (9,5%CI)
0	1,9 (1,2-3,0)
1	2,8 (2,0-3,8)
2	4,0 (3,1-5,1)
3	5,9 (4,6-7,3)
4	8,5 (6,3-11,1)
5	12,5 (8,2-17,5)
6	18,2 (10,5-27,4)

ACCP VII/2004

Tabelul III. Schema de stratificare a riscului CHADS2

Factorii de risc	Scorul
C - Insuficiența cardiacă congestivă recentă	1
H - Hipertensiune	1
A - Vârsta \geq 75 ani	1
D - Diabet zaharat	1
S2 - Istoric de stroke sau AIT	2

*Gage BF et al 2001

Schema CHADS2 este considerată a avea o mai mare valoare predictivă pentru stroke ș0,82 (CI 95%) 0,80 - 0,84ț decât AFI ș0,68 (CI 95%) 0,65-0,71ț sau SPAF ș0,74(CI95%) 0,71-0,76ț.¹¹ Totuși, unii pacienți cu risc nu sunt identificați prin nici o schemă.

O nouă încercare de a realiza o schemă mai bună de clasificare a riscului de stroke în FA a fost făcută pe baza urmării a 868 de participanți Framigham (Framigham Heart Study), dintre care unii primeau warfarină sau aspirină.¹² Schema Framigham, folosește de asemenea un scor bazat pe puncte și în raport cu nivelul punctajului se apreciază nivelul de risc. (Tabelul IV)

Tabelul IV Clasificarea de risc - Framigham Heart Study*

Factorii de risc	Scorul (puncte)
Vârsta	0-10
Sexul	6F,0B
HTA	0-4
DZ	4
Stroke sau AIT	6
Risc scăzut 0-7 puncte	1,0%-1,9% (risc anual de stroke)
Risc moderat 8-13 puncte	2,3%-4,0%
Risc înalt 14-31 puncte	4,2%-27,7%

După Wang TJ et al, 2003

Schema Framigham în estimarea riscului de stroke în FA nu are până în prezent o aplicare largă, mult mai folosită fiind, în special de neurologi, schema CHADS2.

În sinteză, schemele de clasificare a riscului de stroke în FA se bazează exclusiv pe date clinice. Riscul relativ pentru cei 5 factori de risc reținuți în toate schemele este, în ordine descrescătoare: stroke sau AIT (în istoric) - 2,5; diabetul zaharat - 1,7; HTA (în istoric) - 1,6; vârsta (per decadă de vârstă) - 1,4; insuficiența cardiacă congestivă - 1,4; boala coronară - 1,4. Toate schemele folosesc, de asemenea, 3 grade sau nivele de risc: înalt, moderat și scăzut; rata de risc anual estimată pentru stroke și pentru fiecare categorie fiind foarte apropiate (Tabelul V). Diferențele rezultă din factorii de risc intrați în schemele de clasificare, vârsta pacienților cu FA și prezența sau nu a unei medicații antitrombotice.

Tabelul V. Schemele de stratificare a riscului și rata anuală de stroke (în cohortele originale)*

Schema	Stroke per 100 pacienți/an		
	Scăzut	Moderat	Înalt
AFI	0,3 - 3,1	3,5 - 4,3	4,9 - 8,1
SPAF	0,5 - 2,3	1,7 - 4,7	4,5 - 7,8
ACCP	-----	-----	-----
CHADS2	1,2 - 3,0	2,8 - 4,0	5,9 - 18,2
Framigham	1,0 - 1,9	2,3 - 4,0	4,2 - 22,7

Gage et al, 2004

Ecocardiografia în stratificarea riscului

Toate schemele de clasificare a riscului de stroke în FA (anterior prezentate) încorporează pentru încadrarea pacienților în trei nivele de risc, factori clinici, ușor de identificat. Introducerea ecocardiografiei în explorarea pacienților cu FA a adus informații noi privind riscul de embolism cerebral sau sistemic. De altfel, analiza AFI a datelor de ecocardiografie transtoracică (TTE) în 3 dintre

studiile clinice a găsit că disfuncția ventriculară stângă moderată-severă s-a dovedit a fi un factor de risc puternic, superior unor factori clinici (RR 2,5).¹³ Relativ largă folosire a ecocardiografiei transesofagiene (TEE) în explorarea FA a adus elemente suplimentare importante pentru definirea riscului de stroke cardioembolic în FA.¹⁴ TEE explorează optim atriu stâng (AS), urechiușa stângă (US) și aorta ascendentă -crosa, sursele cele mai frecvente de cardioembolism.

Pentru evaluarea unei eventuale surse de embolism în FA, ecocardiografia (TTE și TEE), urmează să definească:

- ventriculul stâng: prezența unei valvulopatii (ignorată) a inimii stângi, tipul și gradul disfuncției ventriculare, prezența trombilor în VS și/sau a contrastului spontan (rar)
- atriu stâng: prezența trombusului și caracterelor sale, diametrul transvers longitudinal, volumul AS, prezența și intensitatea contrastului spontan
- urechiușa stângă: prezența trombusului, eventual suprafața și fracția de ejeție (FE), viteza fluxului (Doppler pulsat)

- aorta: prezența de plăci (ulcerate sau nu) cu grosime > 4 mm, cu sau fără trombi la nivelul arcului aortic

În practică, explorarea ecocardiografică se concentrează asupra explorării AS și US, sursele potențiale de embolism cele mai comune.¹⁵ TTE, folosită cel mai frecvent de clinicieni, aduce informații corecte asupra prezenței trombilor în AS sau/și a contrastului spontan. Ea este însă limitată datorită vizualizării incomplete a urechiușei stângi, locul de origine cel mai frecvent de cardioembolism în FA. TTE evaluează în FA nonvalvulară dimensiunile și volumul AS. Acestea sunt slab corelate cu riscul de stroke, dar puternic corelate cu riscul de recurență al FA.¹⁴

TEE este superioară TTE în vizualizarea structurii și trombozei AS, cu o sensibilitate de aproape 100%.¹⁴ Incidența trombilor detectați cu TEE la pacienții cu FA variază destul de larg în raport cu populația studiată, dar ea se situează între 10% și 15%. Ecocardiografia trebuie să definească aderența sau caracterul mobil al trombilor, dimensiunea lor și prezența contrastului spontan (CS). Acesta din urmă, format din agregate de eritrocite în condiții de stază, este un marker de stază și condiție protrombotică. Contrastul spontan este mult mai frecvent în FA decât tromboza atrială și prezența sa sugerează necesitatea cercetării trombilor în US.¹⁶

Unele studii au găsit o relație între CS și riscul tromboembolic. Astfel, într-un studiu cu 272 pacienți urmăriți 17,5 luni, în efectuarea TEE contrastul spontan a fost vizualizat la 59% dintre aceștia. La 149 persoane cu CS prezent și fără istoric de tromboembolism rata anuală a evenimentelor a fost de 9,5%, comparativ cu 2,2% la cei fără dovadă de CS.¹⁶

Evaluarea prin TEE a US reprezintă o etapă importantă pentru determinarea riscului embolic în FA. Identificarea trombului este adesea dificilă din cauza caracterului multilobat și trabeculațiilor proeminente ale US. Trombii mari, protrusivi sunt ușor de identificat, pe când cei mici sunt dificil de exclus. Explorarea funcției US prin Doppler pulsat poate aduce unele informații asupra riscului de tromboembolism. La pacienții cu ritm sinus al urechiușei se contractă o dată pe ciclul cardiac și viteza fluxului

la ostium este caracteristică și depășește 40 cm/sec. În FA sunt descrise cel puțin 3 tipuri de flux, corelate cu gradul de prezevare a activității mecanice a urechiușei.

Velocitatea fluxului <20cm/sec în FA se asociază independent cu creșterea riscului tromboembolic (RR 1,7).¹⁴ O scădere a vitezei fluxului a fost întâlnită la 19% dintre pacienții cu risc scăzut, la 28% cu risc moderat și la 37% dintre cei cu risc înalt.

În sinteză, explorarea ecocardiografică în FA poate identifica o grupă de pacienți cu risc embolic înalt: prezența trombozei în AS sau US, contrast spontan intens, viteza fluxului (Doppler) <20 cm/sec.

Riscul embolic în forme speciale de FA

Hipertiroidismul sever și în special **tireotoxicoza** se însoțește cu FA la aproximativ 15% dintre pacienți. Incidența este mai mare la persoanele >65 ani, fapt explicat prin corelația vârstă-FA. Deseori diagnosticul de hipertiroidism, mai ales la persoane vârstnice, este ignorat și FA este considerată nonvalvulară și idiopatică (primară). Studii mai vechi, înainte de anii '90 semnalau incidența crescută a embolismului sistemic / stroke la pacienții cu FA și hipertiroidism, dar datele actuale nu confirmă că FA tireotoxică este un factor de risc mai puternic pentru stroke decât alte cauze de FA.³ În prezent se apreciază că incidența evenimentelor embolice la pacienții cu FA și tireotoxicoză este similară cu incidența întâlnită în alte condiții etiologice de FA. Necesitatea terapiei antitrombotice se apreciază pe baza prezenței însumate a factorilor de risc pentru FA, ca de exemplu: HTA, DZ, disfuncția VS și evident, antecedente de stroke sauAIT.

Fibrilația atrială intermitentă (paroxistică) este o formă de FA care survine aparent spontan, are frecvență și durată variabile și se remite cu sau fără tratament. Ea precede adesea FA persistentă sau permanentă.¹⁷ Pacienții cu FA intermitentă (repetitivă) sunt tipic mai tineri și au condiții patologice cardiovasculare asociate mult mai rar decât în FA permanentă. Riscul embolic al FA intermitente este relativ puțin cunoscut și nu se știe dacă factorii de risc folosiți pentru a stratifica riscul de stroke la pacienții cu FA nonvalvulare se aplică și în cazul FA intermitente. Un răspuns la aceste întrebări poate veni din studiul SPAF (I-III), în care s-au urmărit datele de la 463 participanți clasificați ca FA intermitentă (23%) și 1522 (77%) cu FA permanentă.^{9,17} Pacienții cu FA intermitentă au fost mai tineri (cu 4 ani), au predominat femeile și au avut o frecvență mai mică a insuficienței cardiace sau a bolii arteriale periferice. Într-o urmărire de 2 ani, rata stroke-ului ischemic a fost de 3,2%/per an pentru FA intermitentă și de 3,3%/per an pentru FA permanentă. Factorii de risc pentru stroke au fost similari în cele două tipuri de FA analizate. Aproximativ ¼ din cohorta cu FA intermitentă a fost clasificată ca grup cu risc înalt și la aceștia rata de stroke ischemic a fost de 7,8%/per an.¹⁷ Se apreciază astfel că la persoanele cu vârstă >65 ani și FA intermitentă rata de stroke ischemic este comparabilă cu rata semnalată în FA permanentă. De asemenea, factorii de risc pentru stroke sunt similari. Astfel de date sugerează că riscul de stroke poate fi stratificat folosind aceiași factori clinici și ecocardiografici atât în FA

intermitentă cât și în cea permanentă. Selecția tratamentului antitrombotic pentru prevenirea stroke-ului trebuie să se bazeze pe nivelul de risc estimat pentru embolism la pacienții cu FA intermitentă, la fel ca pentru FA permanentă.^{3,17}

Conform ghidului ACCP VII (2004), pacienții cu FA paroxistică (intermitentă) cu risc înalt de stroke trebuie să primească tratamentul anticoagulant oral pentru un nivel INR de 2,5 (limite 2,0-3,0).³ Situația este muanțată pentru pacienții cu vârstă între 65 și 75 ani fără factori de risc pentru stroke (aspirina sau anticoagulante orale) și pentru cei sub 65 ani fără factori de risc (aspirină).

Riscul embolic precoce sau tardiv după cardioversia electrică

Cardioversia FA, efectuată pe cale electrică sau farmacologică, se face de regulă conform ghidurilor actuale sub tratament anticoagulant de durată variată, dependentă în principal de durata FA (?48 ore sau ?48 ore).^{3,6} Riscul embolic al cardioversiei fără tratament anticoagulant în FA persistentă este de aproximativ 5%, pe când la pacienții cu anticoagulare eficace este de aproximativ 0,9-1,2%. Pentru FA cu durată ?48 ore sau cu durată necunoscută cardioversia electrică se efectuează după cel puțin 3 săptămâni de anticoagulare eficientă - INR 2,5 (limite 2,0-3,0); perioada se prelungește pentru 4 săptămâni după cardioversie. Perioada de 3 săptămâni înaintea cardioversiei (efectuată fără explorare TEE) permite fie rezoluția eventualelor trombi atriali, fie aderența și organizarea lor. Post cardioversie persistă un risc embolic mai mare în primele 72 ore, dar el rămâne crescut pentru o perioadă de câteva săptămâni, indiferent de metoda electrică sau farmacologică întrebuintată.¹⁸ Embolismul precoce sau tardiv post conversie se produce fie datorită migrării trombilor prezenți în US și rămași neadiagnosticați, fie datorită disfuncției mecanice a AS sau US care induce condiții protrombotice. Folosind explorarea TEE imediat post conversie s-a constatat o scădere suplimentară a vitezei fluxului din VS, intensificarea contrastului spontan preexistent și chiar formarea de noi trombi.¹⁹ Durata recuperării funcției mecanice atriale este direct legată de durata FA pre-conversie.²⁰

Durata de 4 săptămâni de tratament anticoagulant post conversie este recomandată la pacienții cu FA nonvalvulară indiferent de nivelul de risc tromboembolic. Această perioadă poate și trebuie prelungită variabil după evaluarea individuală a pacienților și stabilirea riscului tromboembolic. Câteva situații explică necesitatea unui tratament anticoagulant prelungit peste 4 săptămâni la pacienții cu nivel ridicat de risc embolic¹⁴:

- recurența FA apreciată la 40-60%/an după cardioversie, chiar sub tratament farmacologic profilactic corect; studiile de urmărire cu metoda Holter au semnalat recurențele de FA asimptomatică până la 30% din cazuri. În aceste situații, FA rămâne nedagnosticată clinic, ca și riscul tromboembolic;
- după restabilirea ritmului sinusal persistă factorii de risc ai embolismului sistemic/stroke, prezenți la pacient: HTA, DZ, eventual disfuncția VS.

În lumina acestor date durata tratamentului anticoagulant post cardioversiv este variată: prelungită la pacienții cu risc înalt de tromboembolism, de 4 săptămâni la pacienții sub 65 ani și fără factori de risc. Tipul tratamentului antitrombotic (ACO sau ASA) și durata sa la pacienții cu risc moderat rămân o problemă de rezolvat mai mult prin experiența medicului decât prin ghidurile de tratament.¹⁴

Riscul de recurență al stroke-ului / embolismului sistemic în FA

Pacienții cu FA nonvalvulară și stroke recent au risc înalt de recurență a stroke-ului de aprox 12% per an la persoanele fără tratament anticoagulant. Recurența este maximă (aprox 5%) în primele 2 săptămâni.³ Tratamentul anticoagulant a redus incidența stroke-ului în prevenția secundară în studiul EAFT (European Atrial Fibrillation Trial): reducerea riscului absolut a fost de 8,4%, (rămânând astfel de 3,6% în EAFT) și de 5,2% în alte studii importante.^{21,22}

Toate schemele de stratificare a riscului de stroke menționează istoricul de stroke sau AIT ca factor principal pentru încadrarea pacienților cu FA în grupa de risc înalt, având drept urmare indicația de tratament anticoagulant pentru durată nedefinită. Două probleme importante ridică această indicație imperativă:

- frecvența ridicată a complicațiilor hemoragice majore, în special hemoragia intracerebrală (2,5% per an) mai ales la persoanele vârstnice²³
- existența stroke-ului aterosclerotic și prin boala vaselor mici la aprox 1/3 din pacienți cu stroke ischemic și FA; diferențierea acestor tipuri de stroke de cel cardioembolic - majoritar ca frecvență - este dificilă la pacienții cu FA, astfel încât tratamentul anticoagulant are beneficiu, riscuri și limite.²⁴ Problema se complică la persoanele vârstnice, care au o mare prevalență a FA și a bolii de vase mici. La acestea, anticoagularea poate să nu prevină recurența și chiar să crească riscul hemoragiei intracraniene.

Deși tratamentul anticoagulant este un mijloc eficace de prevenire a recurenței stroke-ului la majoritatea pacienților cu stroke și FA, totuși inițierea sa necesită precizarea mecanismului stroke-ului și diferențierea stroke-ului ischemic cardioembolic de cel non cardioembolic.

La pacienții cu FA fără dovada TC a hemoragiei și cu infarcte mici anticoagularea poate fi începută la 24-48 ore, mai ales dacă pacientul este normotensiv (INR 2,0-3,0). La cei cu infarcte mari inițierea tratamentului anticoagulant trebuie amânată cu 2-4 săptămâni datorită riscului de transformare hemoragică.³ Oricare ar fi situația, prevenția secundară a stroke-ului cu FA necesită tratament antitrombotic pe termen lung (fie anticoagulare, fie medicație antiplachetară sau combinația lor).

Tratamentul antitrombotic în lumina stratificării riscului

Stratificarea riscului de stroke / embolism sistemic în FA nonvalvulară a devenit o precondiție pentru tratamentul antitrombotic eficace. Ghidurile actuale de tratament (ACCP VII și ACC/AHA/ESC - 2001) se bazează pe stratificarea riscului rezultată din studiile clinice de

prevenție primară și secundară a FA. Ambele ghiduri folosesc clasificarea în 3 grade de risc, iar pentru stratificare: vârsta, prezența factorilor de risc adiționali și prezența contraindicațiilor pentru administrarea anticoagulantelor orale. Ghidul ACCP VII, mai recent și mai sintetic, nu diferă esențial de ghidul ACC/AHA/ESC și este ușor de aplicat în practică

Tabelul VI. Recomandările de tratament antitrombotic la pacienții cu FA (ACCP VII)

Vârsta <65 ani, fără semne clinice și ECO de BCV și fără factori de risc (risc scăzut)	Aspirină 325 mg/zi (grad IB)
Vârsta 65-75 ani, fără factori de risc (risc intermediar)	Aspirină (325 mg/sau ACO (INR 2,0-3,0) (grad IA)
Risc înalt: unul din următorii factori de risc: - vârsta >75 ani - stroke sau AIT (în istoric) - disfuncție VS (moderată sau severă) sau IC, istoric de HTA sau DZ	Anticoagulante orale (INR 2,0-3,0) (grad IA)

Două elemente de diferență care nu modifică strategia de tratament merită semnalate în ghidul ACC/AHA/ESC:

- în grupul cu risc intermediar terapia anticoagulantă este recomandată la pacienții cu vârstă >60 ani și care au diabet sau boala coronară,
- este diferențiat un grup de pacienți cu FA și risc foarte înalt care necesită anticoagulare orală (INR cel puțin 2,0-3,0 sau mai mare): valvulopatie mitrală reumatică, proteză valvulară, tromboembolism în antecedente și tromb atrial persistent (TEE). Acest grup nu se încadrează stricto sensu, în FA nonvalvulară.

Alegerea terapiei cu antitrombotice - anticoagulante sau antiplachetare - în FA se face pe baza eficienței prevenției evenimentelor embolice (în principal stroke), dar și pe baza riscurilor hemoragice. Superioritatea tratamentului anticoagulant oral (în doze ajustate) versus aspirină sau versus fără terapie antitrombotică a fost dovedită în multiple studii clinice dar și de o metanaliză cu date reunite din studii randomizate (Tabelul VIII).²⁵ Tratamentul anticoagulant cu AVK reduce semnificativ riscul de stroke ischemic în FA și are avantajul specific de a preveni strock-ul sever (ameliorarea supraviețuirii pe termen scurt-mediu, reducerea stroke-ului cu dizabilitate). Stroke-ul la pacienții cu FA este în general mai sever decât cel întâlnit la pacienții fără FA, reflectând probabil o mai mare proporție de evenimente embolice.

Tabelul VIII. Eficacitatea ACO și ASA în FA (metanaliză a datelor din studii randomizate.)

Tratamentul comparator	Nr. subiecți	RRR (CI 95%)
ACO vs fără trat. antitrombotic	1225	68%
ASA vs fără trat. antitrombotic	1236	25%
ACO vs ASA	1292	52%
	1939	
	2113	

RRR = reducerea riscului relativ; CI = interval de confidență

Superioritatea anticoagulării orale față de aspirină în prevenția tromboembolismului din FA este condiționată de realizarea unei anticoagulări eficiente - INR 2,5 (limite 2,0 - 3,0). Ținta eficientă (INR) este relativ dificil de realizat datorită variabilității răspunsului la aceeași doză între indivizi și chiar la aceeași persoană.

Acțiunea ACO este influențată de numeroase interacțiuni cu medicamente și alimente, de variații în activitatea enzimatică și de aportul de alcool. Numeroase studii au arătat prin monitorizări succesive al INR că anticoagularea terapeutică (INR 2,0-3,0) se realizează în maxim 50% din timp, cu o mare tendință ca pacienții să fie tratați subterapeutic (INR<2,0).²⁶ Controlul anticoagulării terapeutice prin unitățile ambulatorii specializate (clinici de urmărire a anticoagulării) sau la domiciliu (self-monitoring) poate ameliora substanțial eficiența tratamentului anticoagulant în FA și reduce riscul de stroke.

În afara problemelor AVK, anticoagularea pe cale orală este limitată de contraindicații (frecvent legate de comorbidități), ca și de subfolosirea sa prin prescrierea la numai 15-44% dintre pacienții eligibili cu FA.²⁶ Înlăturarea barierelor de tratament anticoagulant prin creșterea aderenței pacienților, aplicarea corectă a ghidurilor de către medici și sisteme eficiente de monitorizare pot aduce beneficii suplimentare în prevenția tromboembolismului în FA cu risc. Limitele tratamentului cu AVK în FA au impus cercetarea unor strategii antitrombotice noi, fie cu noi medicamente antitrombotice cu mecanism de acțiune diferit de al AVK și cu răspuns anticoagulant predictibil, fie combinații de medicamente antitrombotice sau metode nonfarmacologice.²⁷ Noile strategii sunt în studiu și până în prezent rezultatele lor nu pot fi aplicate în ghiduri.

Aspirina este o alternativă de tratament în prevenția stroke-ului/ embolismului sistemic în FA. Ea este indicată la pacienții cu contraindicații pentru ACO sau la cei care, din diverse motive, nu pot urma un tratament anticoagulant corect, precum și la pacienții cu FA stratificată ca risc scăzut.^{3,6,28}

Folosirea ASA ca alternativă la ACO în FA cu risc moderat reprezintă o decizie individuală. Doza de ASA recomandată în ghiduri este de 325 mg/zi, mai mare decât cea folosită în prevenția evenimentelor coronariene (vasculare). De altfel, în majoritatea studiilor clinice de prevenție a stroke-ului în FA, dozele de ASA folosite au fost de 300-325 mg/zi.

Mulți pacienți cu FA au concomitent și o boală vasculară (boală coronară, boală vasculară periferică), astfel că, în practică, se pune problema asocierii la anticoagulante de aspirină sau clopidogrel, atitudine justificată prin rolul dovedit al medicației antiplachetare în prevenția evenimentelor vasculare. Mulți clinicieni administrează doze mici de ASA (<100 mg/zi) sau clopidogrel (75 mg/zi) asociate medicației anticoagulante. O astfel de strategie nu a fost suficient evaluată și se poate asocia cu creșterea riscului de sângerare. În studiul AFFIRM, cel mai important predictor de sângerare la pacienții cu tratament anticoagulant a fost administrarea concomitentă de aspirină.²⁹ Pe de altă parte, analiza comparativă a ASA cu ACO singură în FA a arătat că anticoagularea este la fel de eficientă ca ASA în prevenirea infarctului miocardic.²⁸

În această diversitate de date este judicioasă recomandarea ghidului ACC/AHA/ESC care sugerează adăugarea de aspirină (81 mg/zi) la anticoagulantele orale (INR 2,0-3,0) pentru

pacienții cu FA și boală coronară sau diabet zaharat.⁶ O alternativă mai recentă la tratamentul anticoagulant în FA sugerează asocierea de două medicamente antiplachetare - aspirina și clopidogrel - care au mecanisme diferite în activarea și agregarea plachetară.³⁰ Aspirina inhibă cicloxigenaza (Cox), enzimă care catalizează sinteza tromboxanului A2 (TxA2), pe când clopidogrelul inhibă ireversibil P2Y12, unul din cele 3 tipuri de receptori ADP plachetari. Elemente suplimentare în susținerea asocierii a două medicamente antiplachetare în prevenția stroke-ului au fost aduse de ESPS II (European Stroke Prevention Study II), care a folosit dipiridamol cu acțiune prelungită, singur sau în combinație cu aspirina, la 6660 pacienți care au avut în antecedente stroke sau AIT.³¹ Combinația a produs o reducere a riscului cu 37% (p<0,001), superioară aspirinei și dipiridamolului. Într-o analiză retrospectivă de subgrup, la pacienții cu FA s-a remarcat un beneficiu aditiv la combinația de 2 medicamente antiplachetare (reducere RR cu 36% pentru stroke).³²

Date suplimentare în evaluarea combinației aspirină plus clopidogrel la pacienții cu FA vor aduce rezultatele studiului ACTIVE-A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events).³⁰

În prescrierea tratamentului antitrombotic, în special anticoagulant, în FA estimarea riscului de sângerare versus beneficiul prevenției stroke-ului/ embolismului sistemic reprezintă un element esențial al deciziei terapeutice. Se știe că factorii de risc majori pentru hemoragie la tratamentul cu AVK sunt intensitatea anticoagulării și vârsta.³³ Majoritatea studiilor clinice randomizate, care au urmărit totuși populații selectate, au analizat incidența sângerărilor majore și a hemoragiilor intracraniene, primele definite ca sângerări fatale (cele care necesită transfuzii de sânge, internarea la spital sau tratament chirurgical). Rata hemoragiilor majore și a celor intracraniene a fost relativ diferită în marile studii clinice randomizate, datele rezultând din metanalize sunt sintetizate în **tabelul IX**.⁸

Cu toată diversitatea datelor din studiile clinice separate, în toate situațiile este semnalat faptul că sângerările majore sunt de două ori mai frecvente la warfarină versus placebo sau aspirină. Intensitatea anticoagulării (INR>3,0) și vârsta peste 70 de ani reprezintă în același timp factorii de risc comuni pentru sângerări. Din aceleași date (metanalize) rezultă că hemoragiile intracraniene sunt de aproximativ 2 ori mai frecvente la warfarină versus placebo sau aspirina.

Tabelul IX. Sângerările majore și sângerările intracraniene la pacienți cu FA și tratament anticoagulant*

Warfarina vs placebo	W	P	W	P
	2,2	0,9	0,4	0,2
Aspirina vs placebo	ASA	P	ASA	P
	1,3	1,4	0,3	0,2
Warfarina vs aspirina	W	ASA	W	A
	1,6	1,0	1,2	0,5

După Bath PMW et al (modificat), 2005

Hemoragia intracraniană este cea mai gravă complicație a tratamentului antitrombotic, rata sa anuală situându-se în

jurul la 0,4%. Factorii de risc pentru hemoragia intracraniană includ vârsta (>70 ani), intensitatea anticoagularii, boala cerebrovasculară și hipertensiunea arterială. Angiopatia amiloidă cerebrală și leucoaraiosa s-au asociat, de asemenea cu hemoragia intracraniană.³⁴ Teama de hemoragie la pacienții cu vârstă >70-75, este un factor de limitare, în practică, a tratamentului anticoagulant pentru perioade lungi. În studiile de prevenție primară ale stroke-ului în FA, tratamentul anticoagulant a fost folosit numai la 20% dintre pacienții, cu această vârstă de peste 70 de ani, atunci când stroke-ul este mai frecvent și cu prognostic mai grav. Întrucât riscul hemoragic la tratament ACO este mai mare la persoanele peste 70 ani, unii autori recomandă tratamentul cu INR țintă 1,6-2,5 sau 1,75-2,25, considerat în general sigur și eficient.³⁵

Alternativile de tratament antitrombotic în relație cu raportul beneficiu/risc

Schemele actuale de stratificare a riscului de stroke în FA nonvalvulară delimitează corect nivelele de risc (scăzut, moderat, înalt) pe baza unor criterii bine precizate dar, definesc imprecis limitele dintre tratamentul antiplachetar și cel anticoagulant. Astfel, grupa de risc intermediar (vârstă 65-75 ani, fără factori de risc) poate urma tratament ACO sau cu ASA.^{3,6} Întrucât această grupă de vârstă este numeroasă și cuprinde un număr important de pacienți cu stroke și FA, absența unei recomandări clare, lăsate la decizia medicului, poate afecta per ansamblu eficiența prevenției.

Un criteriu esențial în definirea tipului de prevenție a stroke-ului în FA este reprezentat de raportul dintre riscul anual de stroke (după stratificarea de risc) și riscul anual de sângerări majore sau intracraniene.³⁶ Riscul de stroke este variabil (aproximativ 1% pentru risc scăzut, 2,2-3,5% pentru risc moderat și 5,4-7,8% pentru risc înalt) dar, riscul de sângerări majore cu tratament anticoagulant este relativ fix 1,0-1,3% per an. Din acest raport beneficiu-risc rezultă cu claritate că *pacienții cu risc înalt* trebuie să primească anticoagulante (rata prevenției evenimentelor embolice depășește cu mult rata accidentelor hemoragice).

Beneficiul prevenției primare cu warfarină a stroke-ului este evident când riscul anual de stroke este >4% dar, alte studii, folosind alte scheme de stratificare, apreciază rata anuală a riscului de stroke de 3,0-4,2% pentru grupa cu risc înalt. În schema CHADS2 persoanele cu un scor ?3 au avut o rata de stroke anuală de 5,3% și NNT (number needed to treat) cu warfarină pentru un an pentru a preveni un stroke ar fi de aprox 30.¹⁰

În contrast, toate schemele de stratificare identifica relativ ușor *pacienții cu risc scăzut*. Ei au o rată anuală de stroke între 1% și 2% și riscul sângerărilor majore la tratamentul anticoagulant de aprox 1-1,3%. În aceste condiții tratamentul anticoagulant oral nu se mai justifică și studiile actuale preferă aspirina față de ACO atunci când riscul anual de stroke este <2%. Diferitele scheme de stratificare a riscului găsesc rate de stroke asemănătoare la pacienții cu FA și risc scăzut de tromboembolism sistemic. (Tabelul X)¹²

Tabel X. Rata stroke-ului la persoanele cu risc scăzut, după diverse scheme de stratificare*

Studiul	Criteriile pt risc scăzut	Rata anuală de stroke (cohortă Framingham)
Framingham	Scor de risc ?7	1,5%
CHADS2	Vârsta <75 ani, AP, IM vechi, în antecedente HTA, stroke sau AIT	1,7%
AFI	Vârsta <65, fără HT, DZ, stroke sau AIT	0,9%

După Wang Th,J (2003) modificată

Pentru *pacienții clasificați cu risc intermediar de stroke* rata anuală de stroke este între 2% și 4%; ghidurile și experții recomandă ACO sau ASA, depinzând de riscul hemoragic și de preferința pacientului.^{3,37,38} În studiile clinice randomizate warfarina a crescut riscul de sângerări majore de 1,7 ori față de aspirină dar, în afara studiilor controlate, riscul de sângerare pare a fi mai mare. Modul în care se monitorizează tratamentul cu ACO este determinant pentru reducerea riscului de stroke sau creșterea riscului hemoragic și în această grupă de risc. Pentru *individualizarea riscului de stroke în grupa de risc intermediară*, ghidul ACC/AHA/ESC a introdus pe lângă vârstă (65-75 ani), prezența bolii cardiace ischemice sau a diabetului.⁶ Ambele condiții patologice influențează direct funcția ventriculară, parametru important în clasificarea riscului. Numeroși factori individuali și comorbidități pot influența de asemenea decizia pentru ASA sau ACO. Parametrii furnizați de TTE sau TEE necesită, de asemenea, a intra în balanța deciziei pe lângă datele clinice. În sfârșit, se speră ca în viitor unii markeri biologici proinflamatori sau procoagulanți (proteina C reactivă, factorul von Willebrand, etc) să ajute medicul în predicția stroke-ului în FA și să aducă elemente în favoarea tratamentului anticoagulant sau antiplachetar la persoanele cu FA și risc intermediar de stroke.

În concluzie, stratificarea riscului de stroke/embolism sistemic reprezintă un element important cu implicații prognostice și terapeutice. Există numeroase scheme de stratificare a riscului: ACCP, ACC/AHA/ESC, AFI, CHADS2, Framingham, care iau în considerare factori clinici. La validarea acestor scheme s-a găsit o mai mare acuratețe în schema CHADS2. Cele 3 nivele de risc acceptate de toate schemele orientează tratamentul antitrombotic în raport cu beneficiul scăderii riscului de stroke și cu creșterea riscului de sângerare. Persoanele cu FA cu risc scăzut de stroke au indicație de ASA, iar cele cu risc înalt au indicații de anticoagulare orală cu durată nedefinită. Pentru grupa de risc intermediar, decizia între ACO și ASA depinde de numeroși factori individuali care țin de pacient (comorbidități, aderența la tratament etc), dar și de experiența medicului. Identificarea de noi factori care ar putea influența decizia terapeutică rămâne ca o problemă de perspectivă imediată.

Bibliografie

1. Gersh B J, Tsang TSM, Barnes et al - The changing epidemiology of

- non valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors, *Eur. Heart J.* 2005, 7 (Suppl) C5-C11
2. Flaker GG, Belew K, Beckman K et al - Asymptomatic atrial fibrillation: demographic feature and prognostic information from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study, *Am. Heart J.* 2005, 149,657-663
 3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al - Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest* 2004, 126 (suppl), 429S-456S
 4. Steger C, Tratter A, Marinek-Bregel M et al - Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian stroke registry, *Europ. Heart J.* 2004, 25, 1734-40
 5. Lamassa M, DiCarlo A, Pracucci G et al - Characteristic, outcomes and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europa. Data from a multicenter multinational Hospital - Based Registry (The European Community Stroke Project), *Stroke* 2001, 32, 392-398
 6. ACC/AHA/ESC - Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 1231-66
 7. Atrial Fibrillation Investigators - Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials, *Arch. Intern Med.* 1994, 154, 1449-1457
 8. Bath PMW, Zhao L, Heptinstall S - Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation, *Eur. Heart J.* 2005, 7 (suppl C), C12-C18
 9. Hart R, Pearce L, Mc Bride R et al - Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials, *Stroke* 1999, 30, 1223-29
 10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al - Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation, *JAMA* 2001, 285, 2864-2879
 11. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL - Assessment of three for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation, *Am. J. Med.* 2000, 109, 45-51
 12. Wang Th.J, Massaro J M, Levy D et al - A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. The Framingham Heart Study, *JAMA* 2003, 290, 1049-1056
 13. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials, *Arch Intern Med* 1998, 158, 1316-1320
 14. Isbell DC, Dent J M - The role of transesophageal echocardiography in atrial fibrillation, *Cardiol Clin* 2004, 22, 113-126
 15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates on thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation, *Ann Intern Med* 1998, 128,637-47
 16. Labovitz AJ, Bransford TL - Evolving role of echocardiography in the management of atrial fibrillation, *Am Heart J* 2001, 145, 518-27
 17. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al - Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, *J. Am. Coll Cardiol.* 2000, 35, 183-187
 18. Lip G Y H, Boos CJ - Antithrombotic treatment in atrial fibrillation, *Heart* 2006,92, 155-161
 19. Devereaux PJ, Yusuf S - Transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2001, 345, 837-9
 20. Khan IA - Atrial stunning: Basics and Clinical considerations, *Int J Cardiol* 2003, 92, 113-28
 21. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack and minor stroke, *Lancet* 1993, 342, 1255-1262
 22. Evans A, Perez I, Yu G et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Lessons from Clinical Practice, *Stroke* 2000, 32, 2106-2111
 23. Gorter J - Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors, *Neurology* 1999, 53, 1319-27
 24. Hart RG, Pearce LA, Miller VT et al on behalf on the SPAF Investigators - Cardioembolic vs non cardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Studies, *Cerebrovasc Dis* 2000, 10, 39-43
 25. Fang MC, Singer DE - Anticoagulation for atrial fibrillation, *Cardiol Clin.* 2004, 22, 47-62
 26. Nixdorff V - Antithrombotic strategies for the management of non-valvular atrial fibrillation, *Intern. J. Cardiol* - 2005, 100, 191-198
 27. O'Donnell M, Agnelli G, Weitz JI - Emerging therapies for stroke prevention in atrial fibrillation, *Eur Heart J* 2005, 7, (suppl) C19-C27
 28. Van Walraven C, Hart RG, Singer Deet al - Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis, *JAMA* 2002, 287, 2441-2448
 29. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al - Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2002, 347, 1825-33
 30. Hohnloser SH, Connolly SJ - Combined antiplatelet therapy in atrial fibrillation: review of the literature and future avenues, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, 14, (suppl 9) S60-S63
 31. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ et al B - European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data, *J Neurol Sc* 1997, 153,112
 32. Diener HC, Lowenthal A - Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation, *J Neurol Sci* 1997, 153, 112-118
 33. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. - Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation, *Arch Inter Med* 1996, 156, 409-416
 34. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC et al - Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy, *Neurology* 2000, 55, 947-57
 35. European Stroke Initiative recommendation for stroke management - Up date 2003, *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16, 311-337
 36. Rockson SG, Albess GW - Comparing the Guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 929-935
 37. Gage B F, Walraven C, Pearce L et al - Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation, *Circulation* 2004, 110, 2287-2292
 38. Nattel S, Opie LH - Controversies in atrial fibrillation, *Lancet* 2006, 367, 262-72

Particularități clinice și terapeutice în ciroza biliară primitivă asociată cu sindrom CREST

Ioana Dana Alexa¹, Larisa Panaghiu¹, Gina Constantinescu¹, Mihaela Simona Stoica², Laura Obreja², Paula Burcă¹, Codrina Ancuta², Rodica Chiriac², Gabriel Ungureanu¹
 1. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T.Popa" Iași; 1 Clinica IV Medicală-Nefrologie- Spitalul „DR. C. I. Parhon” Iași;
 2. Clinica de Reumatologie - Spitalul Clinic de Recuperare Iași

ABSTRACT: Clinical and Therapeutical Features of Primary Biliary Cirrhosis Associated with CREST Syndrome.

Systemic sclerosis (Scleroderma, SSc) is a chronic systemic connective tissue disease whose cardinal feature is sclerosis of the skin with potential involvement of other organs but usually not the liver. Scleroderma can be classified in two major groups: diffuse and limited. The diffuse form involves symmetric thickening of skin and organ disease. The limited form is also called the CREST syndrome, with the following features: calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophagus disease, sclerodactyly and telangiectasias. Primary biliary cirrhosis (PBC) is characterized by chronic inflammation and fibrous obliteration of intrahepatic bile ducts due possibly to a disordered immune response. Our study presents a case that associated both PBC and SSc.

Key words: SCLERODERMA, RAYNAUD'S SYNDROME, PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

Scleroderma este o boală autoimună caracterizată prin apariția fibrozei la nivelul pielii și la nivel visceral; se poate manifesta sub o formă difuză, în care există afectare cutanată și viscerală și sub o formă cutanată limitată, numită și sindrom CREST (condrocalcinoză, sindrom Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazii).

Ciroza biliară primitivă (CBP) se caracterizează prin colestază severă de cauză necunoscută, probabil asociind și un mecanism imunologic. Această ipoteză se bazează pe asocierea frecventă a CBP cu afecțiuni autoimune: sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, scleroderma, etc^{1, 2, 3}.

1. OBSERVAȚIA CLINICĂ

Relatăm cazul pacientei BD în vârstă de 43 de ani din mediul urban, care se internează în Clinica a IV-a Medicală în noiembrie 2005 pentru fenomene Raynaud și astenie fizică marcată.

ISTORICUL BOLII: Pacienta relatează apariția modificărilor cutanate la nivelul mâinilor în urmă cu aproximativ 20 de ani, accentuate progresiv în ultimile 6 luni când se însoțesc de astenie fizică marcată, fapt ce a determinat internarea.

Menționăm că în urmă cu o lună (octombrie 2005) a prezentat un episod de hepatită reactivă nespecifică pentru care a urmat tratament cu hepatoprotectoare.

EXAMENUL CLINIC relevă:

- tegumente indurate la nivel latero-ocular extern bilateral, hiperpigmentări și depigmentări difuze la nivelul toracelui posterior și membrilor superioare (leucomelanodermie), hipocratism digital, acrocianoză la nivelul mâinilor

- scăderea forței de prehensiune la nivelul mâinilor

În rest, examenul clinic a fost normal.

CONCLUZIE: Am examinat o pacientă cu fenomene Raynaud cu evoluție progresivă de aproximativ 20 de ani și cu un episod de hepatită reactivă nespecifică cu o lună

înaintea internării. Examenul clinic a obiectivat prezența fenomenelor Raynaud, a hipocratismului digital și a leucomelanodermiei. În urma examenului clinic și anamnezic avem următoarele ipoteze de diagnostic clinic:

- 1) Colagenoză, pentru care pledează vârsta, sexul feminin, fenomenele Raynaud;
- 2) Ciroză biliară primitivă, pentru care pledează: vârsta, sexul, fenomenele Raynaud, leucomelanodermia și antecedentele de hepatită reactivă nespecifică;
- 3) Hipoxie cronică de cauză neprecizată, pe baza existenței hipocratismului digital.

EXPLORĂRI PARACLINICE:

1. Sindromul inflamator:

	Octombrie 2005	Noiembrie 2005	Decembrie 2005
VSH (mm/1 h)	39	52	34
Fibrinogen (mg/dl)	300	350	250
GA (/mm ³)	9000	9400	8600
PCR (mg/l)	4		
α_2 - globulina (g/l)	3.4		

2. Probele imunologice

	Octombrie 2005	Noiembrie 2005	Decembrie 2005
Ac antiADNdc (U/l)		14.2	
C3 (mg%)		102	
C4 (mg%)		23	
c-ANCA (UI/ml)		6.7	
p-ANCA (UI/ml)		4.3	
Ac antimitocondriali		prezenți	
Ac SCL-70 (U/l)		75	
Ac aU1RNP (U/ml)		10.7	

3. Probele hepatice

	Octombrie 2005	Noiembrie 2005	Decembrie 2005
TGP (U/l)	685	55	40
TGO (U/l)	180	32	30
GGT (U/l)	235	141	71
AgHBS	Absent		
Ac antiHVC	absent		
IgG (g/dl)		1650	
IgM		801	
IgA		311	
Crioglobuline		absent	

EKG, ecocardiografie, radiografie toracică, gazometrie- normale.

Probe ventilatorii: CV= 62%, VEMS= 68%, IT= 90%, ceea ce atestă existența unei disfuncții ventilatorii restrictive.

Ecografia abdominală: ficat de dimensiuni normale, cu structură fin granulară și reflectivitate ușor crescută; vena portă, căile biliare intrahepatice - nedilate; în rest normal ecografic.

Examen dermatologic: sclerodermie sistemică- formă cutanată limitată.

PREZENTARE DE CAZ

COMENTARII

Prezența sindromului inflamator, a Ac SCL70 în titru crescut (5 x valoarea normală), IgG la limita superioară a normalului și examenul clinic orientează spre diagnosticul de sclerodermie - forma cutanată limitată. Sindromul de colestază, absența markerilor virali pentru hepatită cu virus B sau C, IgM crescut (4 x valoarea normală) și prezența Ac antimitocondriali orientează spre diagnosticul de ciroză biliară primitivă.

DIAGNOSTIC:

- 1) SCLERODERMIE - FORMA CUTANATĂ LIMITATĂ

2) CIROZĂ BILIARĂ PRIMITIVĂ

3) DISFUNCTIE VENTILATORIE RESTRICTIVĂ

TRATAMENT: Calcium - blocant (amlodipină, 10 mg/zi), vasodilatator periferic (pentoxifilin R 400 mg/zi), fibrolitic (piascledine 300mg/zi) și acid ursodeoxicolic (ursofalk 500 mg/zi).

DISCUȚII

Diagnosticul corect al sclerodermiei este deosebit de important pentru aprecierea prognosticului, evoluției și tratamentului necesar. Acest lucru se realizează prin: 1) identificarea aspectelor clinice caracteristice (sindromul Raynaud, aspectul tipic al modificărilor cutanate și afectarea viscerală) și 2) profilul autoanticorpilor^(6,7):

- anticorpii antinucleari (ANA), determinați prin imunofluorescență, sunt prezenți la 90% din bolnavi. Izotipul este de obicei IgG, în special subclasa IgG3
- anticorpii antitopoizomerază I (Ac antiSCL70): prevalența lor variază de la un studiu la altul (26-76%). Sunt markeri specifici de boală pentru că sunt rareori întâlniți în alte colagenoze și apar mai frecvent în sclerodermia difuză decât în forma cutanată limitată
- anticorpii anticentromer sunt prezenți la 70% din bolnavi, în special la cei cu sindrom CREST și se regăsesc la 9-30% din pacienții diagnosticați cu CBP⁽¹²⁾
- anticorpii anti Ro (anti SS-A) sunt prezenți la pacienții care, alături de sclerodermie, prezintă sindrom Sjögren, de asemenea, sunt prezenți și la 19% din pacienții cu ciroză biliară primitivă
- anticorpii anti U1RNP sunt prezenți la pacienții cu sindrom overlap, care include alături de sclerodermie o altă colagenoză.

Diagnosticul CBP^{9,10} se bazează pe prezența sindromului de coleastăzie și a anticorpilor antimitocondriali (considerați patognomonici pentru CBP); de remarcat că 25% din pacienții cu sclerodermie (aproape exclusiv forma limitată) au anticorpi antimitocondriali. Titrul anticorpilor este mai mare în cazurile în care sclerodermia se asociază cu CBP. Există numeroase cazuri prezentate în literatură care raportează o evoluție mai bună a suferinței hepatice în formele asociate cu sclerodermie^{4,5,8,11}. Astfel, Rigamonti¹¹, într-un studiu efectuat pe 580 pacienți diagnosticați cu CBP raportează evoluția semnificativ mai lentă către transplant hepatic a cazurilor în care CBP a fost asociată cu sindrom CREST. Studiul nostru atrage atenția asupra asocierii, mult mai frecvente decât se credea, a sclerodermiei cu CBP; depistarea uneia dintre ele implică un minim screening diagnostic pentru cealaltă, ținând cont că prognosticul bolii hepatice devine, în această situație, mai favorabil. Mecanismele ce stau la baza acestui comportament sunt necunoscute; se poate presupune că interacțiunea mecanismelor imunologice ale celor două boli duce la o evoluție generală mai bună.

Bibliografie:

1. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, et al: Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol* 1999;26:18-22.
2. Brzezinska-Kolarz B, Undas A, Dyczek A, et al: Reynolds syndrome: the combination of scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Pol Arch Med Wewn* 2001;105:231-4.
3. Geffroy Y, Colin R, Hemet J, et al: Primary biliary cirrhosis and scleroderma. *Med Chir Dig* 1973;2:281-6.
4. Goring HD, Panzner M, Lakotta W, et al: Coincidence of scleroderma and primary biliary cirrhosis. Results of a systematic study of a dermatologic patient sample. *Hautarzt* 1998;49:361-6.
5. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis- a first step in prolonging survival. *N Engl J Med* 1998; 330: 1386-7.
6. Moder Kg. Immunological tests in Rheumatology, 1999; 81-92.
7. Morrow J, Nelson L, Isenberg D: Autoimmune rheumatic disease, Oxford University Press 1999; 114-119.
8. Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER: Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. *Q J Med* 1987;62:75-82.
9. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865-70.
10. Rich RR, Fleisher T: *Clinical Immunology Principles and Practice*, 2nd ed, 2001; 198-231.
11. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al: Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis, *Gut*, 2006; 55(3):388-94.
12. Shojil, Takagi T. Anti-centromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 1999; 31:1348.

Considerente cu privire la aducerea în echilibru a sistemului național de sănătate

Dr. Adrian Carețu

Deși în ultimii ani fondurile destinate compensării medicamentelor au crescut, iar prețul lor s-a redus cu 10-12% (ca urmare a reducerii marjelor de import, de distribuție și a TVA, precum și datorită evoluției cursului valutar), accesibilitatea pacienților la medicamente a rămas limitată datorită creșterii numărului de pacienți diagnosticați și tratați, precum și datorită creșterii așteptărilor pacienților privind calitatea actului medical. Autoritățile sanitare au încercat diverse metode pentru a echilibra financiar sistemul de compensare a medicamentelor: stimularea prescrierii generice, prețul minim de referință pe DCI, reducerea procentului de compensare, introducerea plafoanelor valorice de compensare la farmacii, introducerea limitării valorice pe rețetă, monitorizarea prescripției medicilor. Sistemul de compensare rămâne însă în dezechilibru financiar, așa cum o demonstrează atât cozile din farmacii în primele zile ale fiecărei luni, cât și diferența de 33% dintre fondurile alocate de CNAS pentru medicamentele compensate și cele necesare pentru acoperirea integrală a consumului real al acestor medicamente (în 2005, 25% din medicamentele de pe lista de compensare au fost cumpărate de pacienți cu plata integrală, fără a beneficia de compensare).

În prezent autoritățile sanitare analizează posibilitatea implementării unor mecanisme care ar putea duce la echilibrarea financiară și asigurarea funcționalității sistemului de compensare a medicamentelor:

1. Bugetul de medicamente compensate pe medic Măsura ar avea avantajul eliminării cozilor din farmacii și a încadrării în bugetul alocat, dar este respinsă cu putere de asociațiile medicilor. Principalele argumente invocate de acestea sunt:

- „Mascarea” subfinanțării prin aruncarea problemei în „curtea” medicilor,
- Îngrădirea administrativă a dreptului medicului de a trata pacienții conform convingerilor sale profesionale,
- Încălcarea principiului echității, având în vedere că pacienții care se vor prezenta la medic spre sfârșitul lunii nu vor mai primi rețete compensate,
- Încălcarea principiului accesibilității la serviciile de care beneficiază asigurații.

La cele de mai sus se adaugă stimularea plăților informale de la pacient către medic pentru a beneficia de rețete compensate, fenomen natural în condițiile unei cereri mari și a unor resurse limitate și riscul aglomerării spitalelor (cu creșterea aferentă a cheltuielilor) în eventualitatea epuizării fondurilor medicului prescriptor.

2. Negocieri preț-volum cu producătorii de medicamente

- În toate țările care au implementat sub o formă sau alta acest mecanism, aceasta s-a făcut în parteneriat cu producătorii, autoritățile convingându-i să coopereze prin alocarea de fonduri suplimentare care să le permită să își recupereze reducerea profitabilității prin creșterea volumului de vânzări.
- Pentru implementarea acestei metode este necesară elaborarea și agrearea unor norme de aplicare, atât din punctul de vedere al metodologiei, cât și din punct de vedere financiar

și fiscal.

c. Procesul de negociere este unul de lungă durată, deci nu este de așteptat un efect imediat de echilibrare financiară prin această metodă (sunt țări care nici după 3 - 4 ani de negocieri nu au încheiat acest proces).

d. Procesul de negociere trebuie să plece de la datele epidemiologice care stabilesc nevoia de tratament pe fiecare afecțiune în parte, date care în România nu există pentru un număr mare de afecțiuni.

e. Procesul trebuie să nu intre în conflict cu legile concurenței, adică autoritățile nu pot stabili cote de piață sau volume de vânzări pentru companiile farmaceutice care acoperă o anumită arie terapeutică.

f. Procesul trebuie să nu fie discriminatoriu, adică să se aplice în mod unitar tuturor medicamentelor compensate, indiferent de proveniență, de clasă terapeutică, de gradul de compensare (total sau parțial), de situația proprietății intelectuale etc.

g. Procesul trebuie să se desfășoare în deplină transparență și să existe o monitorizare a vânzărilor printr-un sistem fiabil și verificat.

Datorită celor de mai sus, până în prezent nu s-a ajuns la un acord între autorități și producătorii de medicamente pentru implementarea unor asemenea negocieri, ceea ce face aproape imposibilă aplicarea unui asemenea mecanism.

PUNCTE DE VEDERE

3. Limitarea listei de medicamente compensate

prin delistarea sau prin întârzierea intrării pe listă a unor produse.

a. Orice modificare a listei de medicamente compensate nu poate fi făcută decât cu respectarea Directivei de Transparență 89/105 a Uniunii Europene (luarea deciziei de compensare în maximum 90 de zile de la depunerea cererii, adică de la înregistrarea produsului, definirea unor criterii de includere obiective și verificabile, bazate pe considerente științifice, argumentarea deciziilor de neincluere în listă pe baza criteriilor stabilite, existența unui organism de apel independent de puterea executivă, de exemplu o comisie condusă de un judecător).

b. Reducerea listei de medicamente compensate ar avea un impact politic negativ, care nu este de neglijat în condițiile unor alegeri iminente.

4. Aplicarea prețului de referință pe clasă terapeutică

Această metodă, care se aplică oarecum experimental (doar pe câteva clase terapeutice) în Germania și Ungaria, este în prezent extrem de controversată și, în urma analizelor efectuate, a fost respinsă sau abandonată într-o serie de țări care au evaluat posibilul impact al implementării ei. Principalele probleme pe care le ridică sunt:

- Gruparea medicamentelor care intră într-un sistem de preț de referință se bazează întotdeauna pe premiza că acestea sunt "interschimbabile", adică oricare dintre ele îl poate înlocui pe

celălalt, generând aceleași efecte terapeutice și/sau reacții adverse. Dacă acest lucru este în general acceptat pentru produsele care au aceeași denumire comună internațională (deci conțin aceeași substanță activă), în măsura în care produsele generice au studii de biodisponibilitate și bioechivalență care arată că se încadrează în niște variații acceptabile comparativ cu produsul original, el este puternic contestat atunci când se încearcă punerea semnului de egalitate între produse care conțin substanțe active diferite.

b. Nu se poate stabili echivalența efectului terapeutic între substanțe active diferite și pe profiluri de pacienți diferite decât dacă există studii comparative directe ("cap la cap"), dublu-orb, pentru produsele care urmează a fi grupate. Cu mici excepții aceste studii lipsesc, iar echivalența terapeutică între diferite substanțe active nu se poate face decât prin comparații indirecte sau extrapolând datele existente pentru un anumit profil de pacienți, ambele proceduri implicând un risc mare de eroare, care nu poate fi asumat atunci când este vorba de sănătatea și în unele cazuri de viața pacienților.

c. Criteriile pentru stabilirea grupelor terapeutice la care se aplica PR trebuie să fie clare, verificabile și consistente cu Directiva de Transparență (89/105) a UE. Ele nu trebuie aplicate într-o manieră arbitrară sau discriminatorie.

d. Este de așteptat ca medicii să se opună unei asemenea măsuri, având în vedere că implică ca ei să își asume în continuare responsabilitatea actului terapeutic în condițiile în care ei prescriu pacientului o substanță activă, iar pacientul va fi tratat cu o altă substanță activă pe baza unui algoritm de echivalență care nu are suport științific

e. Pacienții care prezintă reacții adverse la substanța activă considerată de referință vor fi penalizați (fără a avea vreo vină) prin obligativitatea de a plăti o co-plată suplimentară pentru a se trata cu o altă substanță activă din acea clasă, la care nu prezintă reacții adverse.

În aceste condiții se pune întrebarea dacă există o alternativă eficientă pentru echilibrarea financiară a sistemului fără a afecta accesibilitatea pacienților la medicamente, alta decât creșterea semnificativă și rapidă a finanțării.

Această alternativă există și constă în modificarea minimală a metodologiei de compensare prin **introducerea în calculul co-plății a unei mici sume fixe** (1-5 RON pe cutie) pe care oricine și-o poate permite (eventual cu exceptarea unui segment de 5-10% din populație pentru care ea ar putea reprezenta un obstacol în accesibilitate).

Argumentele în favoarea acestei metode sunt:

1. Impactul financiar foarte mare

Cu numai 1 RON/cutie se obțin economii echivalente cu cheltuielile CNAS cu compensarea medicamentelor pe aproape o lună.

2. Echilibrare flexibilă

În măsura în care consumul crește sau scade față de estimările inițiale, co-plata fixă poate fi recalibrată pentru a aduce sistemul la echilibru financiar și a evita crizele de finanțare.

3. Implementare rapidă

Sistemul poate fi implementat imediat, cu efecte imediate.

4. Respectarea logicii sistemelor de asigurări

Toate sistemele de asigurări, indiferent de domeniu, se bazează pe acoperirea persoanei în cazul apariției unor evenimente (accidente, cutremure, inundații etc.) care generează cheltuieli pe care asiguratul nu le poate acoperi. Oamenii nu au nevoie de asigurări pentru cheltuieli mici, de rutină, pe care își permit să le acopere. Ei se asigură pentru cheltuieli mari care sunt dificil de acoperit în cazul unui venit normal. Plecând de la

această premiză, care este valabilă și în cazul medicamentelor, multe sisteme de asigurări de sănătate din Europa acoperă progresiv cheltuielile cu medicamentele (procentul de acoperire crește cu creșterea cheltuielii) sau nu acoperă deloc cheltuielile sub un anumit prag (12 EUR în Marea Britanie, 4,25 EUR în Austria, 2 EUR în Spania, 100 SVK în Slovacia) pentru a asigura compensarea acolo unde pacienții chiar au nevoie de ea.

5. Creșterea accesibilității

În prezent există numeroase medicamente compensate în proporție de numai 50%, ceea ce face ca accesul pacienților la aceste produse să fie puternic limitat, de ele beneficiind numai cei care își permit să plătească o co-plată substanțială.

Includerea medicamentelor în această listă nu s-a făcut pe baza unor criterii științifice obiective, așa cum cere Directiva de Transparență a UE. Introducerea co-plății fixe de 1 RON poate acoperi impactul financiar al creșterii compensării de la 50% la 75%.

6. Eliminarea abuzurilor în consumul medicamentelor gratuite. Aceasta se face prin sensibilizarea pacienților că medicamentele pe care ei le primesc gratuit costă bani.

7. Validarea unui fenomen existent

De multe ori, atunci când este vorba de medicamente ieftine pacientul se duce și le cumpără direct de la farmacie, fără să își mai piardă vremea așteptând la ușa medicului pentru a obține o rețetă compensată sau alergând de la o farmacie la alta și stând la cozi pentru a onora o rețetă compensată. Compensarea numai a produselor care au o valoare peste un prag minim are un efect echivalent.

Posibile argumente împotriva implementării co-plății fixe:

1. Unii pacienți foarte săraci nu pot să își permită nici măcar 1 RON în plus

De regulă aceștia sunt cei care nu își cumpără deloc medicamente pentru că nu își permit nici co-plata actuală.

Pentru această categorie de cazuri sociale Ministerul Muncii și Protecției Sociale trebuie să preia sarcina acoperirii co-plății pentru o listă „socială” de medicamente compensate.

2. Consumul de medicamente va crește foarte mult

Din contră, co-plata fixă acționează ca o frână suplimentară în creșterea nejustificată a consumului de medicamente.

3. Populația nu va accepta o asemenea modificare a sistemului de compensare

Pentru a verifica această supoziție, am comandat un studiu de piață care a fost efectuat în noiembrie 2005 de o renumită firmă internațională pe un eșantion reprezentativ din populația României. Studiul a arătat că 82% dintre persoanele care au cumpărat medicamente compensate sunt de acord să plătească în plus pentru fiecare medicament compensat 50% din prețul de referință o sumă cuprinsă între 1 RON și 5 RON (55% ar fi de acord să plătească 5 RON), dacă prin această măsură s-ar putea asigura funcționarea normală a sistemului de compensare și nu ar mai fi nevoiți să stea la cozi pentru medicamente compensate.

Prin urmare, introducerea în calculul co-plății a unei mici sume fixe este o metodă de echilibrare financiară și de asigurarea a funcționalității sistemului de compensare a medicamentelor care se impune a fi considerată de autorități, datorită avantajelor pe care le prezintă comparativ cu celelalte alternative aflate în discuție.

Opiniile exprimate în acest articol aparțin în exclusivitate autorilor.

Aspecte politice în Medicina Internă în Europa. O luare de poziție.

Werner Bauer, Petra-Maria Schumm-Draeger, Johannes Koebberling, Thomas Gjoerup, Jose Javier Garcia Alegria, Faustino Ferreira, Clare Higgins, Mark Kramer, Giuseppe Licata, Moshe Mittelman, Serhat Únal
Grupul de Lucru EFIM despre Aspecte Politice în Medicina Internă în Europa

1. Introducere

În multe țări europene (ca și în Statele Unite) au apărut preocupări care se amplifică rapid privind poziția și viitorul medicinei interne. Aceste preocupări sunt centrate pe rolul medicinei interne în spitale, în mediul academic (învățământ, cercetare, opțiuni profesionale), în asistența ambulatorie și în sistemul de sănătate, în general.

Federația Europeană de Medicină Internă (EFIM) a format de aceea un grup de lucru care să analizeze situația și să acționeze în vederea susținerii rolului esențial al medicinei interne în sistemele de sănătate ale țărilor europene. Membrii grupului nostru sunt perfect conștienți de practicile de lucru diferite din variate țări europene. Diferite țări au (pentru medicii interniști) locuri de muncă diferite: numai cu activitate în spital, cu asistență în spital și în ambulator, cu practică privată (mai ales în asistența primară), cu activitate de consultant, uneori cu o combinație între medicina internă și o subspecialitate. Cele mai evidente zone de conflict și probleme de identitate privesc relația medicinei interne cu subspecialitățile ei și relația dintre medicina internă și medicina generală sau de familie, în condițiile practicii ambulatorii primare.

Scopul acestui document este de a oferi o scurtă analiză a problemelor, riscurilor și posibilităților medicinei interne, o descriere a poziției și forței medicinei interne în sistemele de sănătate de astăzi și de a face unele propuneri de posibilități de acțiune pentru EFIM și societățile naționale. Am folosit un abord integrat, "pan-European", dar, desigur, orice proiect sau activitate trebuie să țină cont de diferitele condiții de activitate din fiecare țară.

2. Există probleme pentru Medicina Internă ? Dacă da, care sunt acestea și de ce au apărut ?

- 2.1 Modificările sistemelor de sănătate, progresul constant al tehnologiei, problemele de finanțare a asistenței medicale și modificările demografice din multe țări au un impact asupra tuturor domeniilor medicale, în special asupra medicinei interne ca disciplină tradițională, largă și complexă.
- 2.2 Medicina internă a pierdut o parte din identitatea sa ca disciplină științifică. Este mult mai ușor a avea succes în cariera academică sau profesională într-una din subspecialități decât în medicina internă.
- 2.3 Medicina internă nu mai este considerată disciplina "mamă" și este deseori atacată de "fiicele" sale, subspecialitățile. Acest fenomen este cel mai evident în spitale (eliminarea de facto a multor departamente integrate de medicină internă și creșterea constantă a numărului serviciilor de "torace", "cancer", "diabet", "cord"), dar poate fi observat și în învățământ, cercetare, finanțare, suport din partea industriei, congrese și asigurări de sănătate.
- 2.4 Medicina geriatrică și cea paleativă - până de curând competențe centrale al unui internist sau ale serviciilor de medicină internă - se consideră astăzi domenii medicale independente.
- 2.5 Unele subspecialități tinere, dinamice și deseori susținute de tehnologie consideră că, dacă starea unui pacient

îl conduce pe acesta mai întâi în cabinetul unui internist sau într-un serviciu de medicină internă, aceasta nu este decât un simplu detur. Ele au succes în publicitate și în a se poziționa favorabil.

2.6 Medicina internă a dormit prea mult ! Ea nu a fost capabilă să își prezinte convingător competențele publicului sau factorilor de decizie în asistența medicală.

2.7 O definiție scurtă și clară este greu de găsit, astfel încât, medicina internă a fost deseori descrisă ca "non-chirurgicală" sau "non-invazivă" - este greu să stârnești entuziasm pentru o "non"-disciplină.

2.8 Medicina internă nu și-a găsit o nouă identitate "de breaslă", ca o disciplină modernă de furnizare de servicii de sănătate integrate și coordonate, de luare de decizie și management al bolii, de epidemiologie clinică și ca specialitate medicală pentru pacienții complecși și cu poli-morbidități.

2.9 Rolul viitor și poziția medicinei interne, a celei de familie, a omnipracticianului și chiar a cadrelor medii în medicina ambulatorie și asistența primară nu sunt limpezi.

3. De ce au nevoie sistemele de sănătate din Europa de Medicina Internă ?

3.1 Privind atât costurile cât și problemele de furnizare a serviciilor, asistența medicală de astăzi trebuie să fie o asistență integrată și nu o acumulare de servicii izolate, chiar dacă

acestea din urmă sunt necesare pentru expertiza lor atunci când este nevoie.

3.2 Ca urmare a evoluției demografice, în multe țări europene asistăm la creșterea constantă a numărului de pacienți vârstnici cu polimorbidități și cu boli cronice complexe; îngrijirea lor este competența centrală a medicinei interne.

3.3 Metodele noi, costisitoare trebuie să fie evaluate științific, cu evitarea conflictelor de interese; aceasta nu poate fi făcută de însăși specialitatea care le promovează. Același lucru este valabil pentru standarde și ghiduri ce urmează a fi folosite de generalisti, o sarcină de mare importanță și un domeniu de cercetare pentru medicina internă.

3.4 Cost-eficiența înseamnă asigurarea celei mai de calitate asistente medicale pentru banii disponibili. Ea nu va putea fi realizată fără o bună coordonare între sectorul ambulator și cel de spitalizare și între specialitățile implicate. Aceasta înseamnă o evaluare și un tratament bazat pe dovezi; înseamnă folosirea celor mai bune tehnologii de diagnostic și tratament, dar nu obligatoriu cele maximele. În sfârșit, aceasta înseamnă o îngrijire (atât curativă, cât și paleativă) integrată. Acestea sunt, din nou, în totalitate competențe de bază ale medicinei interne moderne.

3.5 Spitalele structurate ca o acumulare de servicii sau clinici de specialitate, fără un departament de medicină internă, nu

INFORMAȚII
DE LA E.F.I.M.

pot asigura o îngrijire de înaltă calitate, cost-eficiență integrată pentru pacienții cu boli neclare sau complexe sau cu polimorbidități.

3.6 Medicina de familie, practicienii generalști și subspecialitățile medicinei interne au nevoie de un învățământ de calitate, de medicina internă ca piatră unghiulară a formării lor profesionale. Importanța medicinei interne în instituțiile de învățământ este, din aceasta cauză, esențială.

3.7 Granițele dintre medicina de ambulator și cea de spital dispar progresiv. Medicina internă este clasică disciplină de legătură, care asigură îngrijire primară și calificată în spital și, în multe țări europene, în ambulator.

3.8 Internistul este bine antrenat pentru a evalua pacienții (screening), pentru a alege procedeele diagnostice și terapeutice cele mai potrivite, pentru a evita supradiagnostice costisitoare și diagnostice duble, pentru a îndruma pacientul prin sistemul de oferire a serviciilor de sănătate.

4. De ce au nevoie pacienții de Medicina Internă?

4.1 Internistul este un medic personal, competent, care ia în considerare toate problemele de sănătate ale pacientului, oricât de complexe ar fi.

4.2 Un pacient cu coxartroză sau cu adenom de prostată se poate adresa direct chirurgului ortoped sau urolog, dar pentru un pacient suferind de o boală ce nu este definită, sau de o combinație de probleme de sănătate, sau dacă sunt posibile câteva opțiuni diagnostice sau terapeutice, cel mai bun medic este internistul și cel mai bun serviciu este un departament de medicină internă.

4.3 Pentru toate cazurile care implică câteva specialități sau servicii, medicina internă este disciplina care le analizează, le unește și le coordonează pe toate celelalte; nu se considera mai bună sau "mamă", ci este un simplu serviciu integrativ, atât de necesar în medicina de astăzi.

4.4 În multe țări, medicina internă include atât servicii de medicină de ambulator cât și de spital, un avantaj considerabil în comparație cu medicina de familie sau generală, care este limitată numai la servicii primare de ambulator.

5. Ce trebuie făcut?

5.1 Trebuie formulată o definiție și stabilită o misiune pentru disciplina modernă de medicina internă. EFIM propune următorul text:

"Medicina internă este o disciplină medicală centrală care răspunde de tratamentul adulților cu una sau mai multe boli complexe, acute sau cronice. Ea include îngrijirea multi-sistemică și integrează alte specialități, atât în spital, cât și în comunitate. Este centrată asupra pacientului și dedicată unor principii de îngrijire holistice, științifice și etice."
Medicina internă este o disciplină atât clinică cât și științifică ce analizează cunoașterea, metodele și descoperirile subspecialităților și le integrează în concepte specifice de diagnostic, tratament și îngrijire a bolnavilor individuali. Domeniile specifice de interes sunt problemele cauzate de polimorbidități, bolnavii cu diagnostice complexe și dificile, tratamentul de durată și cel paleativ și provocarea de a realiza standarde, instrumente de decizie, instrumente de îmbunătățire a calității și sisteme integrate de acordare a îngrijirii. Interniștii se opun oricăror forme de discriminare, acceptă și aplică principiile Cartei de Profesionalism Medical (publicată de ACP-ABIM-EFIM) și au nevoie de condiții adecvate activității lor.

5.2 Programele naționale de formare a specialiștilor (educația postuniversitară) trebuie să fie verificate și adaptate pentru a avea siguranța că toate competențele interniștilor sunt la nivelul exigențelor

profesiei (cunoaștințe, abilități practice, posibilități de comunicare, abilități economice, științifice, didactice și umaniste).

5.3 Departamentele sau clinicile de medicină internă trebuie înființate sau

reînființate ca centre de excelență, de învățământ și cercetare, nu dominând, ci cooperând cu unitățile de subspecialitate, ținând cont de componentele financiare ale cooperării.

5.4 Trebuie create recompense și granturi pentru realizări specifice în domeniul medicinei interne.

5.5 Medicina internă trebuie să fie integrată sau păstrată în învățământul universitar ca o disciplină în sine și să nu fie prezentată ca un rezumat al unei "mici cardiologii", "mici nefrologii", "mici boli infecțioase".

5.6 Trebuie asigurate căi de formare specifice pentru interniștii ce vor lucra în asistența primară în țările unde medicina internă este și o specialitate de ambulator.

5.7 Relația dintre medicina internă și fostele subspecialități trebuie definită. S-ar putea ca internistul viitorului să fie competent în medicina internă generală cu pregătire suplimentară într-o subspecialitate.

5.8 Relația cu omnipracticienii și medicii de familie trebuie definită. În marile orașe europene, interniștii sunt, fără îndoială, cei mai buni medici de asistență primară; în zonele rurale este necesar ca un medic de familie să aibă o formare suplimentară în chirurgie, obstetrică/ginecologie și, poate, pediatrie.

5.9 Ca orice grup profesional, medicina internă are nevoie de persoane active în marketing; factorii de decizie politică, administratorii de spitale, asiguratorii, ziaristii, populația generală și pacienții trebuie să știe ce poate oferi medicina internă sistemului de sănătate și pacienților individuali.

6. Puncte de acțiune pentru EFIM în cooperare cu societățile naționale de Medicină Internă.

6.1 Să publice și să țină la zi o luare de poziție.

6.2 Să formeze un grup de lucru permanent care să promoveze poziția medicinei interne în sistemele de sănătate europene, bazându-se pe o strategie clară și care să ajute cercetarea științifică.

6.3 Să ajute societățile naționale (cu materiale scrise, vorbitori) ori de câte ori este necesar (acțiuni politice, organizare de spitale, menținerea sau reînființarea titlului de medic specialist boli interne, sisteme de plată).

6.4 Să ajute permanent școala Europeană de Medicină Internă (ESIM) și programul european de schimb.

6.5 Să creeze o bursă prestigioasă și/sau un grant al EFIM care să încurajeze cercetarea și carierele academice în Medicina Internă. Fundația pentru Dezvoltarea Medicinii Interne și programul de burse EFIM sunt instrumente de inițiere ale acestui domeniu de activitate.

6.6 Să formuleze recomandări pentru formarea specialistului în medicină internă, luând în considerare nevoile specifice ale fiecărei țări.

6.7 Să coopereze cu ACP (inițiativa "Revitalizarea medicinei interne") și cu UEMS (secția medicină internă).

6.8 Să stabilească un contact permanent cu politicienii și cu alți factori de decizie în sistemele de sănătate.

6.9 Să adauge sesiuni specifice de medicină internă (luare de decizii, tratament, îngrijire integrată, cercetare) în congresele EFIM.

6.10 Să se implice în stabilirea ghidurilor și standardelor europene. Ghidurile pentru generaliști nu trebuie să fie stabilite niciodată în cercul intern al unei specialități date.

Traducere: Prof. Dr. Ion. Bruckner

European Diploma in Internal Medicine

The European Diploma in Internal Medicine (EDIM) is offered by the European Board of Internal Medicine (EBIM). The Diploma is a collaboration between the European Federation of Internal Medicine (EFIM) and the Union of European Medical Specialists (UEMS), Section of Internal Medicine in partnership with the Federation of Royal Colleges of Physicians of the United Kingdom. Through this partnership the European Board has access to professional expertise with experience of delivering high quality, reliable examinations. For a period of three years (2006-2008), the Federation of Royal Colleges of Physicians of the United Kingdom and the European Board have agreed that the MRCP (UK) Part 2 Written Examination will be the written examination needed to achieve EDIM.

Eligibility

The EDIM Examination will be restricted to residents in Internal Medicine who have completed or are in the last two years of their National training programs, and currently hold posts in areas covered by EFIM or UEMS. All applications from candidates must be therefore be approved by their National Societies. Accordingly, a letter of approval signed by the President or Secretary General of each candidate's National Society this must accompany all applications (a draft format will shortly be circulated to EFIM National Society contacts). Candidates may sit the written examination during their last two years of training, but will not be awarded the European Diploma until training is completed and a certificate of this has been presented by the National Society.

Status

Although the EDIM has no legal status, it should be considered a proof of competence as a European specialist in Internal Medicine which complements other assessments of competence by their National Societies. The European Board recommends that the National Societies use this validated test to document specialist knowledge by European Standards in Internal Medicine. EBIM encourages the National Societies to use additional test formats to assess other components of professional competence, as a complement to this knowledge-based test, when developing their own qualification assessments. It is the ambition of EBIM to give support to the introduction of such test formats.

Test format

The written examination is identical to the MRCP (UK) Part 2 Written Examination and consists of three papers, each lasting three hours, given over two days. It is a multiple choice question format with a total of 270 questions. Examples of questions will be available at the EFIM website.

Practical arrangements

The written examination will be held in five European cities (London, Prague, Madrid, Athens, Copenhagen) two or three times a year, at the same time as the MRCP (UK) Part 2 Written Examination. The written examination will be marked by the MRCP (UK) Central Office. All MRCP (UK) Part 2 Written Examination Regulations and Procedures will apply to the written examination. The MRCP (UK) Central Office will employ the services of the British Council in each city to act on their behalf for duties relating to the conduct and organization of the written examination. The first opportunity to sit the written examination will be 6 - 7 December 2006. Application forms will soon be available from the EFIM website. The

application must be sent by surface/air mail to Lorie Hultgen at the EBIM Administration Office: Dept of Medicine, University Hospital MAS, Entrance 33, S-205 02 Malmö, Sweden before September 29, 2006 along with the fee of 450 Euros.

Completion of EDIM

After passing the written examination, a candidate with previously specified documentation from the National society (completed specialist training, entitled to practice, current post) will have the Diploma formally conferred. All arrangements to confer the award of EDIM will be handled by EBIM. Further questions should be addressed to stefan.lindgren@med.lu.se. The EBIM is pleased with your interest in this development and welcomes your application!

Stefan Lindgren
Chairman, European Board of Internal Medicine
E-mail: stefan.lindgren@med.lu.se

INFORMAȚII
DE LA E.F.I.M.

European Diploma of Internal Medicine (EDIM)

Local Coordinators for Centers in Europe:

1. ATHENS, GREECE

Prof. Dr. med Nicholas Katsilambros
 Position: Vice President, Hellenic Society of Internal Medicine
 1st Department of Internal Medicine
 Athens University School of Medicine
 Laiko General Hospital
 GR 11527 Athens, GREECE
 Email: laennec@techlink.gr
 Tel: +30 210 745 6261; +30 210 777 1197
 Fax: +30 210 779 1839

2. COPENHAGEN, DENMARK

Dr. Nina Weis
 Position: Board member, Danish Society of Internal Medicine
 Department of Infectious Diseases
 H:S Hvidovre Hospital
 Kettegaard Alle 30, DK 2650 Hvidovre, DENMARK
 E-mail: ninaweis@dadlnet.dk
 Tel: +45 36 32 30 16; Fax: +45 39 68 38 81

3. LONDON, ENGLAND

Dr. Clare Higgens
 Position: Chairman, GIM Committee, RCP London
 Northwick Park Hospital
 Watford Road, Harrow
 Middlesex HA1 3UJ ENGLAND
 E-mail: clare.higgens@nwlh.nhs.uk
 Tel +44 (0)208 869 2606; Fax: not known
 OR Contact via : Catherine Bell at RCP; E-mail:
 Catherine.Bell@rcplondon.ac.uk
 Tel: +44 (0)20 7935 1174 Extension 220
 Fax: +44 (0)20 7935 8943

4. MADRID, SPAIN

Dr Jose Javier Garcia Alegria
 Position: Board Member, Spanish Society of Int Med
 Head, Dept of Medicine
 Hospital Costa del Sol
 Carretera General 340, Km 187
 29600 Marbella, SPAIN
 E-mail: jgalegri@teleline.es OR Spanish Society of Int Med:
 semi@inves.es
 Tel: +34 952 76 98 78
 Fax: +34 952 86 27 48

5. PRAGUE, CZECH REPUBLIC

Dr. Lubos Kotik
 Position: Secretary Czech Society of Int Med
 3rd Department of Medicine
 Thomayer's Faculty Hospital
 Videnska 800, 140 00 Prague 4, Czech Republic
 Email: kotik@ftn.cz
 Tel: +420 2 610 82540
 Fax: +420 2 417 21079

INFORMAȚII
 DE LA E.F.I.M.

Recomandări pentru autori

Revista "Medicina Internă" publică:

- Referate generale
 - Articole originale (rezultate ale cercetării originale)
 - Probleme de terapie
 - Prezentări de cazuri clinice
 - Puncte de vedere (pe probleme medicale, dar și de etică sau politică medicală)
 - Scrisori ale cititorilor

Materialele trimise spre publicare trebuie să respecte următoarele:

- Prima pagină va cuprinde titlul, numele și prenumele autorilor, afilierea acestora, precizarea autorului cu care se va purta corespondența și adresa pentru corespondență;
 - Rezumatul va fi redactat în limba română și în limba engleză și nu va depăși pentru fiecare din forme 250 de cuvinte (NU este necesar la referate generale și puncte de vedere);
 - Se vor preciza după fiecare rezumat cel mult 5 cuvinte cheie privind conținutul;
 - Textul manuscrisului nu va depăși 12 pagini și va urmări în general următoarea schemă: introducere scurtă, obiectivele studiului, material și metodă, rezultate, discuții, concluzii.
 - Figurile (în funcție de calitate vor putea fi reproduse cât mai fidel) și tabelele vor fi prezentate pe coli separate, numerotate în ordinea apariției în text [în acesta precizându-se între paranteze locul în care se face referință la ele (ex: Fig 3)] și vor fi însoțite de titlu și legendă.
 - Bibliografia va fi prezentată pe coli separate, numerotată în ordinea apariției în text și cuprinzând pentru articole: autorii (în caz de mai mult de 5, numai primii 3 și colab), titlul complet, revista, anul apariției, volumul, paginile, iar pentru cărți (capitole): autorii, titlul, editura, anul apariției, paginile.

Intra în responsabilitatea exclusivă a autorilor:

- Originalitatea conținutului materialelor trimise (orice acuzație de plagiat se adresează autorilor și nu implică răspunderea editorilor).
- Materialele trimise să nu fi fost publicate sau trimise spre publicare în alte reviste sau publicații.

Autorii pot folosi părți din articolele proprii publicate în revista "Medicina Internă" (inclusiv figuri și tabele) în alte lucrări proprii sau ca material didactic cu condiția menționării locului de publicare.

Materialele vor fi trimise în două exemplare, dactilografiate la două rânduri cu literă de mărimea 12 și pe suport electronic (de preferință CD).

RECOMANDĂRI
PENTRU AUTORI



Societatea Română de Medicină Internă

Anunța organizarea a celui de al V-lea Congres Național.

Congresul va avea loc la Călimănești - Căciulata în perioada 18-21 aprilie 2007.

Termenul limită de trimitere a lucrărilor ce se doresc a fi prezentate este **31.01.07**.

Pâna la această dată se va trimite rezumatul de maxim 250 cuvinte (inclusiv titlul și autorii) cuprins în formatul alăturat.

Rezumatele trimise după această dată **NU** vor fi supuse analizei comitetului științific și nu vor putea fi prezentate.

Rezumatele vor fi trimise dactilografiate în două exemplare și pe suport electronic (de preferință CD).

Rezumatele vor respecta următoarea structură:

- obiectivele lucrării
- material și metodă
- rezultate
- concluzii

În rezumat se pot include tabele cu respectarea spațiului alocat.

Rezumatele vor fi supuse analizei a doi membri din comitetul științific care va decide forma de prezentare (poster sau oral).

Autorii pot preciza în rubrica din formular opțiunea proprie, dar aceasta poate fi modificată de comitetul științific.

Termenul limită și taxa de înscriere vor fi precizate în numărul viitor al revistei "Medicina Internă"

Titlu:

Autori:

CONGRESUL DE
MEDICINĂ INTERNĂ
2007

Opțiune de prezentare: oral poster

ORCHESTRA MEDICILOR "Dr. ERMIL NICHIFOR" - BUCUREȘTI

Music brings people closer

Orchestra Medicilor Dr. Ermil Nichifor are o activitate de peste 50 ani, desfășurată sub patronajul Filarmonicii George ENESCU. Desfășoară în mod constant un program de 10 concerte pe an, din care o Stagiune proprie la ATENEUL ROMÂN de 5 concerte pe an. Menționăm în mod special concertele tradiționale festive cu ocazia Zilei Mondiale a Sănătății, și cu ocazia Crăciunului și a Anului Nou care adună un public entuziast ce umple până la refuz cea mai mare sală de concerte a țării.

Recunoscută prin bucuria de a cânta, orchestra susține constant concerte la congrese, simpozioane, lansări de medicamente. După revoluție a urmat o deschidere internațională cu turnee: Italia 2002 (Roma), Germania 2004 (Wetzlar) și 2006 (Munchen). Orchestra este câștigătoare a Marelui Premiu "Musicisti senza frontiere" - la festivalul MILLENIUM IN MUSICA - Roma 2002.



**PUTEȚI DONA 1% DIN IMPOZITUL PE VENITUL GLOBAL ÎN CONTUL
RO81 BRDE 410SV19768734100 DESCHIS LA BRD-GSG - SUC. BRĂTIANU,
BENEFICIAR: FUNDAȚIA MEDICINA ȘI MUZICA. COD CIF 9782130.**



FUNDAȚIA MEDICINA ȘI MUZICA (FMM)

PREȘEDINTE: Dr. Mircea P ENESCU, tel: 0722366592 e-mail: mirceapenescu@yahoo.com
Managing Director: Dr. Laurențiu DAȘCĂ, tel: 0722296642 e-mail: laurentiudasca@yahoo.com
Orchestra Medicilor "Dr. Ermil Nichifor"

Dirijor: Iosif Ion PRU NNER, Concert Maestru: Dr. Mircea PENESCU
www.eliteart.org (secțiunea Artiști / Orchestre), e-mail: office@eliteart.org
Orchestra își desfășoară activitatea sub egida FMM.



În artrita reumatoidă când...



Durerea

Inflamația

Rigiditatea

... complică lucrurile simple

Ai nevoie de ...
Echilibru terapeutic
Între eficiență și siguranță



Medrol®
(metilprednisolon)

MEDROL® comprimate cu 4 mg, 16 mg și 32 mg metilprednisolon. **SOLU-MEDROL®** Act-O-Vials (flacon cu 2 compartimente) ce conțin 40, 125, 250 mg metilprednisolon succinat de sodiu, solvent și excipienți sau flacon de sticlă ce conține 500 mg liofilizat pentru soluție injectabilă și un flacon de sticlă conținând 7,8 ml solvent. **DEPO-MEDROL®** suspensie apoasă sterilă 40 mg/ml, flacoane de 1, 2, 5 ml; seringă de 2 ml. **Indicații:** tulburări endocrine, boli reumatice, boli de collagen, afecțiuni dermatologice, alergii, afecțiuni oftalmologice, afecțiuni pulmonare severe, tulburări hematologice, tratamentul paliativ al unor neoplazii, edeme datorate sindromului nefrotic sau lupusului eritematos sistemic, colită ulcerativă, enterită loco-regională, meningită tuberculoasă, transplant de organ, afecțiuni SNC, stări de șoc, trichineloză cu afectare neurologică sau miocardică. **Doze și Administrare:** pentru cele 3 forme de prezentare dozele se stabilesc în mod individual, în funcție de afecțiune, tipul de administrare și de răspunsul pacientului. **Precauții:** copii, diabet, hipertensiune arterială, tulburări psihice, stres deosebit (se recomandă corticosteroizi cu acțiune rapidă și doze crescute), infecții (mascarea simptomelor, creșterea incidenței), cataractă, glaucom, herpes simplex ocular, tuberculoză activă, imunosupresie, insuficiență adrenocorticoidă, hipotiroidism, ciroză, ulceratii digestive, diverticulită, insuficiență renală, osteoporoză, miastenia gravis; administrarea de vaccinuri vii este contraindicată. **Interacțiuni:** ciclosporină, barbiturice, fenitoină, rifampicină, troleandomicină, ketoconazol, salicilați, AINS, insulină și antidiabetice orale, diuretice tiazidice, anticoagulante. **Reacții adverse:** dezechilibre hidroelectrolitice, tulburări osteomusculare, gastrointestinale, dermatologice, neurologice, endocrine, oftalmice, metabolice, imunologice. Text revizuit la data de 3 iunie 2005.

Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală.

Pentru informații complete consultați sumarul caracteristicilor produsului. Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul medical.



Pfizer România S.R.L.

Splaiul Independenței nr.179, Sector 5, 050099, București, România
Tel.: +40-21-318.08.08, Fax: +40-21-318.08.09

Promovat în România de:

ArtMed International

Str. Copilului nr. 16, sector 1, București
Tel/Fax: 021-222 73 63; 222 61 98